

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

Л. М. Берштейн

Гормональный канцерогенез



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
«НАУКА»

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ
ИМ. ПРОФ. Н. Н. ПЕТРОВА

Л. М. Берштейн

ГОРМОНАЛЬНЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
"НАУКА"
2000

УДК 612.018+616-006

ББК 54.15: 55.6

Б 52

Берштейн Л. М. Гормональный канцерогенез. — СПб.: Наука, 2000. — 199 с.
ISBN 5-02-026132-7

Работа представляет собой критическое осмысление современных представлений о гормональном канцерогенезе, позволяющих выделить два основных типа последнего: промоторный и генотоксический. Обсуждается роль ранних и поздних этапов онтогенеза в возникновении опухолей гормонозависимых тканей, а также значение этнических и генетических особенностей организма, факторов внешней среды и гормоночувствительности тканей-мишеней применительно к той же проблеме. Представлены сведения по частной онкоэндокринологии и обсуждены принципиальные подходы к профилактике гормонального канцерогенеза, которые (на примере эстрогенов) должны строиться на ограничении специфического эндокринного и устранении генотоксического эффекта гормонов.

Ознакомление с монографией может быть полезным для специалистов в области онкологии, эндокринологии, биохимии, аспирантов и студентов высших учебных заведений медико-биологического профиля. Библиогр. 481 назв. Ил. 19. Табл. 21.

Berstein L.M. Hormonal carcinogenesis. — St. Petersburg: Nauka, 2000. — 199 p.

ISBN 5-02-026132-7

The following book presents the analysis of the contemporary understanding of hormonal carcinogenesis allowing to allocate two basic types of it: promotional and genotoxic. The role of early and late ontogenesis stages, ethnic and genetic factors, effects of environment and target tissues hormonal sensitivity in the hormone-dependent tissues tumors development is discussed. The data on special problems of oncoendocrinology are submitted and major approaches to hormonal carcinogenesis prevention, that must be based on the limitation of the specific endocrine and elimination of genotoxic hormonal effects, which may be true for estrogens and other hormones, are presented.

The book may be helpful for oncologists, endocrinologists, biochemists, researchers and Medicine or Biology Schools students.

Рецензенты:

Мартынюк В. В., Семиглазов В. Ф.

Без объявления

ISBN 5-02-026132-7

© Издательство «Наука», 2000

© Л. М. Берштейн, 2000

ВВЕДЕНИЕ

Те, кто пробовали писать, хорошо знают, что перед тем, как взяться за перо, возникает стремление дать ответ самому себе не только на вопросы «зачем» и «как», но и на вопрос «что». Попробуем выяснить это применительно к книге, которая лежит перед Вами. Данная монография — заведомо не энциклопедия, и основное внимание в ней уделено современным воззрениям на гормональный канцерогенез, которые сформировались к концу XX—началу XXI столетия. Поэтому многое, что составляло суть изложения в целом ряде известных монографий 60-х—середины 80-х гг. (не говоря уже о более ранних работах), вошло в первую — терминологическую и историческую — главу.

В ряде своих предыдущих книг автор уже уделял внимание гормональному канцерогенезу, посвящая этому вопросу специальные разделы (см., в частности: «Онкоэндокринология курения» (1995а), глава «Типы гормонального канцерогенеза и курение»; «Макросомия, ожирение и рак» (Macrosomy, obesity and cancer, 1997), раздел «Роль гормональных и метаболических факторов в развитии злокачественных опухолей»; «Внегонадная продукция эстрогенов» (1998а), глава «Экстрагонадные эстрогены и гормональный канцерогенез»). Чем же была обусловлена тяга к написанию специальной монографии? Пожалуй, двумя основными обстоятельствами: 1) стремлением к определенной систематизации и сведению воедино имеющейся информации и 2) желанием оценить, что же на самом деле «имеется в осадке» проблемы, которая занимала и продолжает занимать умы людей на протяжении многих лет. Преподнести эту проблему можно по-разному, но суть от этого, скорее всего, не изменится. В кратком виде ее можно изложить так: являются ли гормоны канцерогенами, если да, то какие из них и при каких условиях, и, наконец, отличается или не отличается гормональный канцерогенез от других его видов. Попытка передать видение данной проблемы и взаимосвязанных с ней вопросов в том варианте, который представляется оптимальным в настоящее время и который основан на анализе труда многих отечественных и зарубежных исследователей, и составила основу настоящей монографии.

Выражая свою признательность всем, кто так или иначе содействовал написанию этой книги и ее подготовке к печати, автор надеется, что она окажется полезной как для начинающих, так и для опытных специалистов в области онкоэндокринологии, и в таком случае будет считать свою задачу выполненной.

INTRODUCTION

Those who have an experience of writing know well that before you start you feel the need to understand not just «why» and «how» but «what» as well. Let us talk of this latter in terms of the book that lays in front of you. It is obviously not an encyclopedia and the aim of this book is to present the contemporary views on hormonal carcinogenesis generated by the end of the 20-th—the beginning of 21-st centuries. That is the reason for placing the essentials of many famous textbooks of 1960—80 (to say nothing of the earlier works) in the first chapter that contains historical and terminological issues.

In some of previous books of the author he used to pay attention to the hormonal carcinogenesis and thoroughly viewed this problem. The data on this problem made the chapters: «Hormonal carcinogenesis types and smoking» in «Oncoendocrinology of Smoking» (1995a); «The role of hormonal and metabolic factors in cancer development» in «Macrosomy, Obesity and Cancer» (1997); «Extragonadal estrogens and hormonal carcinogenesis» in «Extragonadal Estrogens Production» (1998a). So what was the need to write a separate book on this problem? Probably the two major reasons were: 1) the wish to make a complete and systematic search on the problem, and 2) the need to understand the essentials of the scientific problem that has been for several years and is now a strong challenge for many researchers.

The problem may be postulated in various ways but this does not change the matter. To say it briefly it sounds like that: can hormones be carcinogenic, if yes, which of them and under which circumstances, and whether the hormonal carcinogenesis differs from the other carcinogenesis types. This book is a try to present the understanding of this and connected problems in a way that looks this day optimum and is based on the analysis of many this country's and foreign researchers efforts.

Author acknowledges everyone who in this or that way facilitated the preparation and publishing of this book and hope it will be of help both for the people experienced in oncoendocrinology and for the beginners. In this case he will consider his aim reached.

Глава 1. ГОРМОНЫ И РАК: ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ, ИСТОРИЯ ВОПРОСА

1.1. Терминология онкогенеза, его клеточные и молекулярные особенности

Представления о канцерогенезе претерпели существенную эволюцию на протяжении нынешнего столетия и в своем теперешнем виде сформировались в течение последних 10—15 лет, причем в большой степени благодаря не только теоретическим обобщениям, но и «прорывам» в области технологий, на которых они основывались. Эти обобщения чаще всего так или иначе базировались на концепции онкогена, а технологические достижения в значительной мере характеризовали прогресс, связанный с изучением ДНК и с анализом механизмов, ведущих к ее повреждению. Данное обстоятельство, естественно, никоим образом не должно приводить и не приводит к «...игнорированию фактов экспериментальной онкологии доонкогенного периода, среди которых немало данных, имеющих принципиальное значение» (Эренпрейс, 1987).

Не ставя перед собой задачу полного и подробного обсуждения этих вопросов и с учетом того, что частично нам приходилось освещать их ранее (Берштейн и др., 1993), мы коснемся преимущественно лишь тех аспектов, которые будут важны (или будут «держаться в уме») при рассмотрении проблемы гормонального канцерогенеза. Существование разнообразных способов индукции опухолевого роста не мешало тому, что большая часть понятий и представлений о том, как этот процесс происходит, формировались и складывались прежде всего при использовании различных моделей химического канцерогенеза (Напалков и др., 1996). Вследствие этого такие термины, как «инициация», «промоция», «прогрессия», «двух- или многостадийность» и многие другие, стали в определенном смысле «золотым стандартом», с которым оправданно принято сверять особенности любого варианта канцерогенеза и свойства любого «канцерогенного агента», независимо от того, к какому кругу событий и/или факторов они принадлежат. С другой стороны, нередкие и иногда, казалось бы, незначительные разногласия по поводу терминологических нюансов на поверку оказываются крайне важными, поскольку за ними, как правило, скрывается и уровень понимания процесса, и, возможно, его истинная суть.

Считается (на примере химического гепатоканцерогенеза), что для инициации достаточно одного клеточного цикла, в то время как для фазы промоции таких циклов нужно по крайней мере 10—12 (Farber, 1995). Это относительно непродолжительное время включает в себя много событий, число которых быстро возрастает по мере увеличения длительности этапа промоции. Выделение последнего как обязательной самостоятельной фазы признается практически всеми, поскольку, как издавна считается (Boutwell, 1974), необходим период для превращения иницированных клеток в «латентные опухолевые» с дальнейшей клональной экспансией последних. Действительно, мутация (как ключевой, по мнению многих исследователей, момент инициации) в одной отдельно взятой нормальной клетке была бы неэффективной, если бы за ней не следовала экспансия соответствующего клеточного клона, поскольку эта клетка была бы блокирована и «спрятана» тысячами соседних нормальных клеток или уничтожена в процессе физиологической клеточной гибели — апоптоза (Lengauer et al., 1998). В то же время указывается на существование канцерогенов, действующих однократно и кратковременно, при этом стадия промоции как будто бы может выпадать. Такое заключение сложно осмыслить с позиций необходимости хронологически ощутимого интервала для перехода от иницированной клетки к «критической массе» клеток нужной для инвазивного роста, после начала которого выявляются изменения, относимые уже к стадии прогрессии (Турусов, 1992). Из давно сформулированных «правил прогрессии» (Foulds, 1976) наиболее важным представляется положение, в соответствии с которым «одни опухоли приобретают злокачественные свойства сразу, а другие — через промежуточные стадии»; примеры того и другого рода активно обсуждались в литературе (Шабат, 1979; Пожарисский, 1989). Этот вопрос до сих пор предлагается решать эмпирически: применительно к каждому органу и, по-видимому, применительно к каждой модели канцерогенеза или типу канцерогена (Турусов, 1992).

Между тем само понятие канцероген в определенном смысле окончательно не устоялось (Flamm, Hughes, 1997). По мнению одних, химические канцерогены или индуцируют мутации (генотоксические канцерогены), или ускоряют накопление критических спонтанных мутаций (эпигенетические канцерогены) (Lutz, Maier, 1988). При этом обсуждается, эквивалентны ли друг другу термины в парах «мутагенность» и «генотоксичность», а также «эпигенетический» и «негенотоксический». В первом случае термины «генотоксичность» или «генотоксикант» расцениваются как более общие и применимы к процессам или воздействиям, в результате которых происходит повреждение структуры ДНК или временное нарушение ее репликации; термины «мутация» или «мутагенность» рекомендуется при этом сохранить для наследуемых генетических изменений на фенотипическом уровне и для ба-

зисных модификаций ДНК типа замены пар оснований, хромосомных транслокаций и др. (Umar, Kunkel, 1996; Турусов и др., 1998). Хотя одни исследователи используют понятия «эпигенетический» и «негенотоксический» как равноценные, другие не рекомендуют этого делать, полагая, что, во-первых, термин «эпигенетический» — более объемный, а во-вторых (и это главное), — менее уязвимый: негенотоксичность очень многих субстанций является относительной, и немалое их число способно давать положительную реакцию хотя бы в одном из известных тестов на генотоксичность (Турусов и др., 1998). Правда, высказывается мнение, что канцерогенность негенотоксических соединений — даже при наличии у них каких бы то ни было признаков генотоксичности — в любом случае определяется негенотоксическим механизмом (Yamasaki et al., 1996; Белицкий и др., 1998), что, естественно, оставляет широкое пространство для дискуссии (в том числе и в отношении самого этого механизма).

Другая дискуссионная проблема — с какой генотоксичностью «соглашаться следует», а с какой — нет. В крайнем своем выражении она находит отражение в формулировке Флемма и Хьюджа (Flamm, Hughes, 1997): «Канцероген — это соединение, которое увеличивает частоту рака в определенных участках тела посредством прямого генотоксического механизма, будучи введенным определенным способом и в определенной дозе, причем повреждение ДНК не является результатом нормальных окислительных реакций». В данном случае вводится несколько ограничений, и хотя авторы признают, что образование свободнорадикальных соединений в процессе окислительных метаболических реакций может обладать даже большим ДНК-повреждающим потенциалом, чем влияние химических канцерогенов, взаимодействующих с электрофилами (Flamm, Hughes, 1997), «нормальность» реакций окислительного стресса, т.е. необходимость и реальное существование в физиологических условиях, не позволяет (скорее всего, ошибочно) допустить возможность их участия в механизмах канцерогенеза. Между тем, с одной стороны, известны истинные генотоксические канцерогены, действующие не прямо, а в результате метаболической активации (Турусов и др., 1998). С другой стороны, вовлечение в физиологические реакции не может являться барьером для подключения к патологическим процессам, что видно, в частности, на примере онкогенов, нормальные «предшественники» которых, протоонкогены, выполняют значительное число важных физиологических функций в ходе пролиферации, дифференцировки, эмбриогенеза и т.д. (Эренпрейс, 1987; Weinstein, 1988).

В результате активации протоонкогенов (в частности, под влиянием химических канцерогенов) и превращения их в онкогены реализуются последовательные этапы канцерогенеза, что, с одной стороны, подтверждает многостадийную природу последнего, а с

другой — свидетельствует о вовлечении генетических механизмов в этот процесс не только на этапе инициации (Горбунова, 1998; Копнин, 2000). Становится все более очевидным, что разграничение процессов инициации и промоции на том основании, что в первом случае имеется повреждение ДНК, а во втором оно отсутствует, по-видимому, не является оправданным. Поэтому если в отношении какого-либо соединения утверждается, что оно принадлежит к группе промоторов опухолевого роста, это априори не означает, что данное соединение не может обладать генотоксическим действием. Хотя канцерогенность промоторов нередко склонны объяснять «поддержкой» спонтанной инициации, некоторые промоторы обладают и слабой иницирующей активностью (Melnick et al., 1996). Ускоренное накопление спонтанных мутаций приписывается и канцерогенному эффекту эпигенетических канцерогенов (см. выше), который, как полагают, может реализоваться также посредством нарушения межклеточной кооперации (целевых контактов), уже упоминавшегося окислительного стресса, торможения апоптоза, особых цитотоксических свойств и усиления пролиферации (митогенеза) (Williams, Whysner, 1996; Турусов и др., 1998). Модификация процесса дифференцировки (чаще угнетение), определенные мембранные эффекты и упомянутое усиление клеточного деления рассматриваются (Weinstein, 1988) как отличительная характеристика целого ряда промоторов, к которым (равно как и к эпигенетическим канцерогенам в целом) склонны относить и некоторые гормоны. В то же время, казалось бы, общепризнанное значение клеточной пролиферации как фактора риска развития злокачественных новообразований (Preston-Martin et al., 1990; Cohen et al., 1991) в последние годы иногда подвергается сомнению (Farber, 1995; Sporn 1996), что будет еще обсуждаться — в том числе в сопоставлении с ролью клеточной гипертрофии — в других разделах монографии (см. гл. 2, 3).

Здесь тем не менее следует отметить, что четкость и точность (fidelity), присущие нормальному клеточному циклу и процессу клеточного деления, достигаются с помощью большого числа регуляторов; повреждение каждого из них может приводить к серьезным последствиям. Помимо экстрацеллюлярных сигналов, способных модифицировать этот процесс (ростовые факторы, факторы межклеточной кооперации, индукторы дифференцировки, некоторые гормоны и т. д.), имеется достаточно сложная внутриклеточная система контроля репликации (Kastan, 1997). В частности, в соответствии с отдельными фазами клеточного цикла и для их обеспечения в клетке вырабатываются специальные белки — циклины, взаимодействующие с циклинзависимыми киназами. Активность последних меняется в процессе фосфорилирования и дефосфорилирования (соответственно угнетается и стимулируется); помимо этого, в клетке имеются специальные энзиматические ингибиторы ее прохождения по циклу. В нормальных

условиях (что было обнаружено в первую очередь у дрожжей, а затем и на клетках млекопитающих) благодаря специальной системе контроля клеточного цикла (cell cycle checkpoint control) осуществление митоза задерживается, если ДНК повреждена и если в то же время эти повреждения еще не репарированы. При повреждении упомянутой системы контроля клетки с дефектным геномом вступают в митоз, что способствует дальнейшему накоплению ошибок (Weinberg, 1996; Nurse, 1997).

Американским агентством защиты окружающей среды (ЕРА) был предложен перечень вопросов (и эта инициатива нашла поддержку у ряда исследователей, — см., например: Flamm, Hughes, 1997), ответы на которые позволяют реально и с необходимой долей индивидуального подхода оценить, принадлежит ли конкретное соединение к числу канцерогенов или нет: опасно ли соединение для человека и при каких условиях; каковы степень и характер риска при контакте с ним; каковы должны быть экспозиция (длительность воздействия) и доза (концентрация) вещества. Считается, что водораздел между генотоксическими и негенотоксическими канцерогенами лежит в близкой сфере: полагают, в частности, что последние неэффективны при однократном введении, что они должны вводиться в больших дозах и постоянно, что при прекращении их действия останавливается и процесс канцерогенеза, который (как и взятая в отдельности фаза промоции) рассматривается в данном случае как процесс обратимый (Ramel, 1992; Турусов и др., 1998).

Не комментируя здесь эти положения, отношением к большинству из которых определяется и соответствующая оценка механизмов гормонального канцерогенеза (см. гл. 2 и др.), следует лишь отметить, что, хотя обратимость (регрессия) присуща опухолевому процессу и в более широком плане (Швембергер, 1987; Эренпрейс, 1987), инициация часто определяется как стадия необратимая (Турусов 1992). Это можно трактовать и как шаг на пути, который не обязательно должен завершиться развитием опухоли (уничтожение в результате апоптоза и т. д., — см. выше) и, напротив, как отражение частичной неизбежности процесса (пусть на достаточно низком — спонтанном, но постоянном уровне, который может быть модифицирован лишь в сторону повышения) (Lutz, Maier, 1988). Оба предположения находят своих сторонников и противников, и если в первом случае «нормальный» уровень мутаций не расценивается как нечто экстраординарное и превращается в свою противоположность, будучи лишь «дополнен» уже упоминавшейся клональной экспансией (Tomlinson et al., 1996), то во втором нарастающая с возрастом (см. гл. 3) или по другим причинам нестабильность генома (реже на уровне нуклеотидов и чаще на уровне хромосом) постоянно поддерживает инициированный процесс, способствует его прогрессии и клиническому проявлению (Lengauer et al., 1998). По меткому выражению авторов по-

следней работы, — «мутация — это состояние, в то время как генетическая нестабильность — это вопрос (ее) интенсивности».

Многостадийность онкогенеза предполагает, по современной догме, вовлечение в процесс последовательных мутаций или нарушений иного типа в значительном числе доминантных и рецессивных онкогенов (Копнин, 2000). Доминантными онкогенами стали называться потому, что по большей части они кодируют белки, являющиеся позитивными регуляторами клеточного роста. Для проявления трансформирующего действия рецессивных онкогенов (генов-супрессоров, антионкогенов) требуется предварительная инактивация обеих гомологичных аллелей, сочетающаяся с утратой функций, чем в итоге и объясняется их относительно недавно предложенное наименование (Горбунова, 1998). Функции, о которых идет речь, у нормальных генов, превращающихся затем в доминантные онкогены или гены-супрессоры, как уже упоминалось, широки и разнообразны: контроль клеточного цикла, дифференцировки, апоптоза и т. д. (Эренпрейс, 1987; Хансон, 1997; Kinzler, Vogelstein, 1998). Например, активация гена-супрессора p53 в соответствии с его нормальной функцией усиливает клеточную гибель; мутация в нем, напротив, не дает реализоваться апоптозу и способствует опухолевому росту, усилению процесса неоангиогенеза (Kinzler, Vogelstein, 1996), нарушению внутриклеточных механизмов регуляции клеточного цикла (Nurse, 1997), участию наряду с другими онкогенами в обеспечении процессов инвазии и метастазирования (Weinberg, 1996; Ровенский, 1998) и т. д. Присущая химическим и некоторым другим канцерогенам способность к образованию аддуктов ДНК посредством ковалентного связывания с ней соответствующего лиганда нередко рассматривается как передаточный механизм в процессе активации протоонкогенов (Hemminki, 1993). В отличие от ковалентного связывания с ДНК в основе повреждающего действия свободных радикалов и некоторых других агентов лежат разрывы ее цепи, приводящие, в том числе, к делециям, перестройкам хромосом и т. д. и репарируемые с большей или меньшей степенью надежности. Разнообразные дефекты генов, контролирующих репарацию ДНК (о чем частично упоминалось выше), также могут способствовать процессу канцерогенеза (Лихачёв, 1987; Montesano et al., 1996).

Многие доминантные и рецессивные онкогены кодируют большую группу активаторов транскрипции (транскрипционных факторов), к числу которых относятся и некоторые гормональные рецепторы (Cortner, Vande Woude, 1997; гл. 6). Соответственно приводимая ниже «безонкогенная» схема (рис. 1), заимствованная из относительно давней работы (Lutz, Maier, 1988) и во многом нуждающаяся в корректировке, лишь в небольшой степени (и главным образом в целях наглядности) отражает те сложные процессы, которые лежат в основе индуцируемого химическими соединениями канцерогенеза. Несомненно, что, хотя клеточная и молекулярная

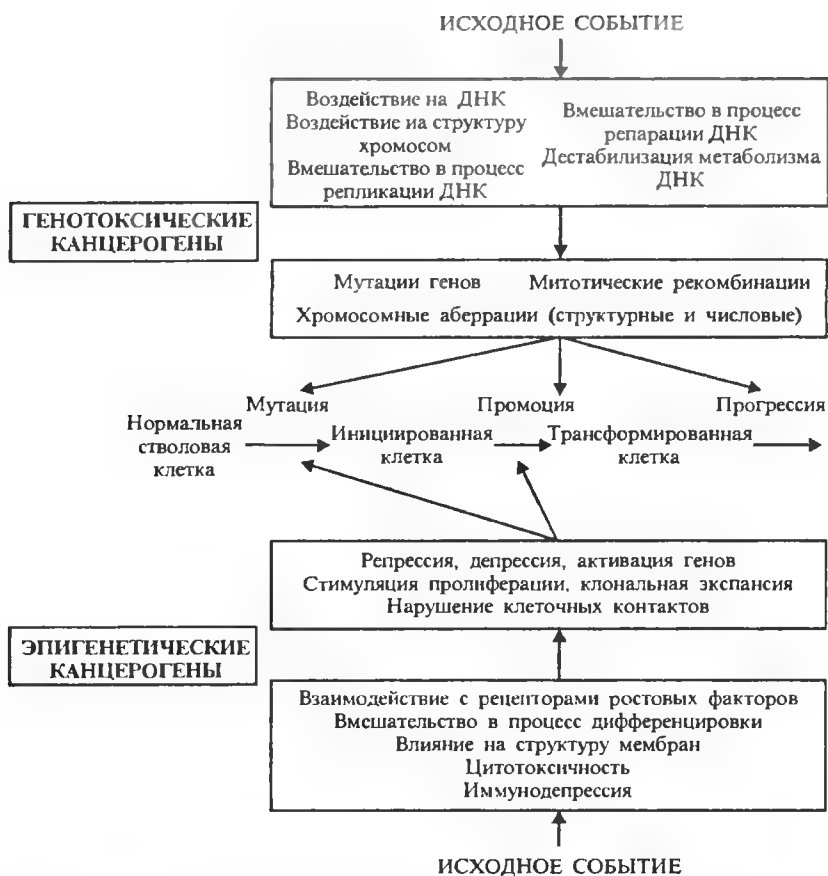


Рис. 1. Схема возможного механизма действия генотоксических и эпигенетических канцерогенов (по: Lutz, Maier, 1988).

биология является важнейшим средством анализа, понимание злокачественного роста как болезни немыслимо без синтеза на уровне ткани, органа и всего организма (Sporn, 1996), какие бы не делались попытки предать данное положение забвению (Golub et al., 1999). Понятно, что уже в этом смысле изучение состояния эндокринной системы и исследование как самих гормонов, так и их эффектов представляется и обязательным, и приоритетным.

1.2. Гормоны и подобные им соединения, место продукции, передача гормонального сигнала

По классическому определению, гормоны представляют собой соединения, которые синтезируются и секретируются специализированными клетками, высвобождаются затем в кровь и оказывают влияние на ткани-мишени, расположенные на расстоянии от мест продукции этих активных субстанций. Такой дистантный, эндокринный способ воздействия отличается, по тому же определению, от аутокринного и паракринного, при которых синтезированное соединение действует локально — в первом случае на ту же клетку, а во втором — на соседние (Williams, 1986). Это определение при всей его стройности и логичности во многих отношениях устарело. В частности, гормоны продуцируются не только в специализированных эндокринных клетках, могут действовать не только дистантно и на значительно большее число объектов, чем то, которое определяется условным кругом их «мишеней», и т. д. (Дильман, 1983; Старкова, 1996; Берштейн, 1998а); в существенной степени стерлись и границы между гормонами и гормоноподобными соединениями (Панков, 1998). Тем не менее рамки классической эндокринологии пока еще во многих случаях сохраняют свое значение. Их использование допустимо в определенных пределах и в интересах нашего изложения, посвященного в первую очередь проблемам гормонального канцерогенеза, хотя можно с уверенностью сказать, что без современного прогресса в области эндокринологии было бы затруднено и некоторое зарегистрированное продвижение в понимании механизмов возникновения гормонозависимых опухолей (см. гл. 2, 4, 5 и др.).

Гормоны имеют различное химическое строение, и этим определяются некоторые их свойства. Обычно выделяют несколько основных групп гормонов: 1) полипептиды и белки, 2) стероиды, 3) амины и 4) производные аминокислот. (Подобное подразделение, казалось бы, апробировано, и в то же время оно достаточно условно: в нем нет, например, производных жирных кислот, в частности простагландинов, отдельные свойства которых очень сближают их с «истинными» гормонами, и т. д.) Примеры гормональных соединений, входящих в вышеназванные четыре группы, приведены в табл. 1. Несмотря на азбучность этих сведений, недостаточное внимание к ним может стать определенным препятствием в понимании механизмов индукции канцерогенеза или его модификации под влиянием гормональных факторов. В таблице 1 представлены не только различные классы гормонов и подобных им соединений, но и некоторые (скорее условные) подгруппы, входящие в эти классы; однако приведенный список далеко не исчерпывает их многообразия.

Надо сказать, что единой классификации для этих соединений пока не создано, а те предложения, которые имеются, нередко оп-

**Подразделение гормонов и гормоноподобных соединений на классы
на основании их химической структуры**

Белки (включая гликопротеины)	Полипептиды	Стероиды	Амины	Производные аминокислот
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) Лютеинизирующий гормон (ЛГ) Тиреотропный гормон (ТТГ) Гормон роста Пролактина	Адренокортикотропный гормон (АКТГ) Паратиреоидный гормон (ПТГ) Гонадотропин-рилизинг факторы Кортиколиберин Окситоцин Инсулин Гастрин Глюкагон Вазоинтестинальный пептид (ВИП) Бомбезин Кальцитонин Соматостатин Инсулиноподобные факторы роста (ИПФР-I и ИПФР-II) Липотропин Эндорфины Энкефалины	Тестостерон Эстрадиол Прогестерон Кортизол Альдостерон	Адреналин Норадреналин Мелатонин	Тироксин Трийодтиронин

ределяются специализацией их авторов. В частности, «чистые» эндокринологи склонны ориентироваться больше на структуру вещества и ту железу внутренней секреции, в которой оно преимущественно продуцируется (например, гипофизарный пептидный гормон пролактин), нейроэндокринологи — на то, обладает ли данное соединение свойствами нейропептида или нейротрансмиттера, морфологи — на эндокринную, нейроэндокринную или какую-либо иную природу клеток-продуцентов и т. д. (в качестве примера можно привести создание представления о диффузной эндокринной системе (APUD-система) в отличие от системы «не-нейроэндокринной», что хорошо видно из табл. 1, — Lloyd, 1990). Такое подразделение, однако, недостаточно, поскольку сознательно подобранные в ней примеры соединений отличаются большим разнообразием функциональных свойств, несмотря на принадлежность к одному и тому же из представленных в таблице классов.

Действительно, подразделение гормонов по ведущей функции (когда это возможно) и способу передачи от них сигнала внутрь клеток является важной характеристикой данных веществ. Доста-

точно, в частности, взглянуть на графу «Полипептиды», в которой собраны и гипоталамические факторы, способствующие высвобождению гипофизарных гормонов (например, кортиколиберин), и сами гормоны гипофиза, оказывающие в большей (АКТГ) или меньшей (гормон роста) степени влияние на продукцию гормонов и гормоноподобных соединений в периферических эндокринных железах или иных местах их выработки, и далекие по своим свойствам дериваты проопиомеланокортина (тот же АКТГ, липотропин, опиоидные пептиды), и имеющие преимущественно панкреатическое происхождение глюкагон, ВИП и соматостатин, и существенно отличающийся от них по свойствам инсулин, и гастроинтестинальные гормоны (например, гастрин, тот же ВИП и др.), и инсулиноподобные факторы роста (ИПФР), когда-то называвшиеся соматомединами и являющиеся представителями большой группы ростовых факторов, о которых еще речь пойдет далее, и т. д. и т. п. Гормоны, представленные в графе «Стероиды», также отличаются не только химической структурой (в частности, числом атомов углерода: эстрогены — это C_{18} -стероиды; андрогены — C_{19} -стероиды и кортикостероиды; прогестины — C_{21} -стероиды), но и значительной дифференциацией функций, которая в дополнение к особенностям метаболизма этих соединений приводит, в частности, к тому, что в контексте гормонального канцерогенеза слово «эстрогены» встречается значительно чаще, чем упоминание о других стероидах (см. гл. 2 и др.).

Ранее нам уже приходилось касаться вопросов передачи сигнала от гормонов и гормоноподобных соединений в нормальные и трансформированные клетки (Берштейн и др., 1993; см. также: Дильман и др., 1990. Разд. 2). Наряду с тем, что под влиянием гормонов — и это как бы «лежит на поверхности» — происходят изменения в проницаемости клеточных мембран, транспорте глюкозы, аминокислот и ионов, активности ферментов и т. д. (Revelli et al., 1998), наиболее важным и ключевым признается их регуляторное воздействие на ядерный аппарат. Несмотря на множественность сигнальных механизмов, способных к активации при действии самых разных гормональных лигандов, для конкретных гормонов нередко может быть выделена основная сигнальная система, преимущественно определяющая характер формируемого тканью-мишенью ответа (Williams, 1986; Берштейн и др., 1993; Heimbroke et al., 1997). В этом отношении принято различать передачу сигнала на основании того, связывается ли сигнальная молекула с наружной (плазматической) клеточной мембраной или проникает внутрь клетки.

Хотя стероидным гормонам иногда приписывается способность контакта с мембранными рецепторами, и этому дается эволюционно-филогенетическое обоснование, такой вариант передачи сигнала (через рецепторы, расположенные в плазматической мембране) присущ прежде всего пептидным гормонам и ростовым факторам.

Связывание этих субстанций с рецепторами приводит к обладающей определенной специфичностью активации некоторых ферментов (в частности, протеинкиназ, включая МАП-киназы (митогенаактивированные киназы), и энзимов, обеспечивающих оборот фосфолипидов/фосфоинозитидов) и вовлечению в процесс гуанилнуклеотид-зависимых белков (G-белков) (Перцева, 1989; Авдонин, Ткачук, 1994). Помимо возникающих при этом белок-белковых взаимодействий важное значение имеет образование и участие в передаче сигнала вторичных посредников (к которым кроме циклических нуклеотидов, инозитол-трифосфата, ионов кальция и некоторых других склонны относить также STAT-белки, обладающие свойствами активаторов транскрипции и взаимодействующие с Jak-киназами) и перевод в активное состояние протеинкиназ A и C. Существенная роль отводится и посттрансляционной модификации медиаторных белков, в частности G-белков и участвующих в регуляции клеточного цикла и трансформации членов суперсемейства Ras (самого Ras, Rho, циклинзависимой киназы-42 и др.), — этерификацией жирнокислотными остатками, т. е. путем пальмитоолеирования, фарнезилирования и т. д. (Heimbrook et al., 1997). Скоординированное и избирательное (в зависимости от природы сигнала) подключение к процессу этих и многих других факторов приводит к тому, что в конечном итоге информация передается в место своего назначения — клеточное ядро. Специфичность сигнала, толкование которой для данной передаточной системы издавна является проблемой (Берштейн и др., 1993), обеспечивается, помимо прочего, как полагают, тканеспецифической экспрессией изоформ Jak-киназ и STAT-белков и различной ДНК-связывающей способностью отдельных STAT-димеров (Heimbrook et al., 1997).

Около 15 лет тому назад среди четырех возможных путей передвижения комплекса рецептор—пептидный лиганд в процессе эндцитоза рассматривался вариант, когда оба компонента не рециклизуются и не разрушаются, а транспортируются внутрь клетки; при этом обсуждался вопрос о способности пептидных гормонов и ростовых факторов взаимодействовать не только с плазматическими мембранами, но и непосредственно с рецепторным аппаратом клеточного ядра (см.: Дильман и др., 1990. С. 46—47). Новые свидетельства в пользу существования такого альтернативного транспортного пути в последние годы не появились. В то же время окончательно сформировалось представление о существовании крупного семейства ядерных рецепторов для низкомолекулярных (непептидных) лигандов, куда входит не менее 40 членов стероидной и нестероидной природы (Mangelsdorf et al., 1995). В дополнение к прежней, в свое время канонической, схеме, согласно которой гормон связывался с рецептором в цитоплазме и комплекс гормон—рецептор после транспортировки в ядро индуцировал транскрипцию специфических мРНК, ныне считается, что рецеп-

торы остаются в латентном состоянии в цитоплазме или ядре (где они могут быть связаны с белками теплового шока) и активируются после контакта с лигандом. Следствием этого является образование рецепторных димеров и перевод в ядро тех рецепторов, которые еще оставались в цитоплазме. Среди различных участков ядерных рецепторов в их структуре особое внимание уделяется лигандсвязывающим и ДНК-связывающим доменам. Вступая в контакт с последним, комплекс рецептор—лиганд модифицирует (стимулирует или угнетает) транскрипцию «чувствительного» («чувствительных») к этому сигналу гена (генов), причем ответ одних генов в разных тканях и разных генов в одной ткани может быть различен, что создает необходимую специфичность реакции на гормональное воздействие. Таким образом, имеет значение не только связывание лиганда с рецептором, но и взаимодействие их комплекса с эффектором (Katzenellenbogen et al., 1996).

Выделяют несколько классов или групп ядерных рецепторов (см. также гл. 6). Важное место среди них занимают рецепторы стероидных гормонов — эстрогенов, андрогенов, прогестерона и глюкокортикоидов. Их особенностью является формирование гомодимеров, т. е. образование комплексов с себе подобными. Группа т. н. «рецепторов-сирот» (orphan receptors) получила свое название на том основании, что эти рецепторы были обнаружены до того, как к ним были найдены специфические лиганды (O'Malley, 1995). К их числу, как выяснилось, принадлежит, в частности, рецептор одной из ретиноевых кислот. Он может образовывать как гомодимеры, так и гетеродимеры с некоторыми другими ядерными рецепторами: рецептором тиреоидных гормонов, рецептором витамина D₃, рецептором, активируемым пролифераторами пероксисом (PPAR), и др. (Heimbrook et al., 1997). Некоторые «рецепторы-сироты» могут быть активированы и в лиганд-независимой манере, т. е. в отсутствие специфического лиганда. По некоторым данным (это крайне важно и применительно к проблеме гормонального канцерогенеза), таким же образом могут быть приведены в «рабочее состояние» и стероидные рецепторы: в частности, было показано, что рецептор прогестерона активируется (посредством включения внутриклеточного процесса фосфорилирования/стимуляции протеинкиназ) под влиянием допамина, а эпидермальный фактор роста индуцирует тот же рецептор в ткани матки, действуя в ней подобно эстрогену (O'Malley, 1995). С одной стороны, это свидетельствует о взаимодействии (cross-talk) различных сигнальных систем, а с другой — дополнительно подтверждает гормоноподобные свойства целого ряда факторов роста, прежде всего широкий диапазон действия (от аутокринного до эндокринного) и особенности продукции в различных тканях (Епифанова и др., 1988; Sporn, Roberts, 1988). В частности, выработка ростовых факторов (к которым — при определенных условиях — может быть причислено и большинство цитокинов) не только (и не столько)

специализированными эндокринными клетками сближает их с некоторыми истинными гормонами, например с эстрогенами, для которых характерен и внегонадный синтез (Берштейн, 1998а).

Прежняя же увлеченность идеей о влиянии факторов роста преимущественно на процессы клеточного размножения и, возможно, неопластической трансформации постепенно привела, во-первых, к признанию существования факторов с позитивным (стимулирующим) и ингибирующим (угнетающим) действием на пролиферацию, а во-вторых, как уже было отмечено, — к доказательству их эндокринного/регуляторного эффекта, проявляющегося, в частности, модуляцией продукции некоторых гипофизарных и гипоталамических гормонов (Sporn, Roberts, 1988; Ilvesmaki, Voutilainen, 1994). Подобный дистантный эффект, составляющий основу эндокринной регуляции и базирующийся, как хорошо известно, на принципе обратных и прямых связей, присущ в первую очередь классическим гормонам и поддерживает нормальное существование основных гомеостатических эндокринных систем (см. гл. 3).

Только что упомянутое понятие «классический гормон» может применяться по крайней мере в двух аспектах — для причисления конкретного соединения к гормонам истинным, традиционным и для указания на то обстоятельство, что продукция и обмен гормонов в организме могут сопровождаться как количественными, так и качественными изменениями, приводя в последнем случае к образованию в определенном смысле гормонов «неклассических» (Дильман, 1983). Изучение этих количественных, а позднее и качественных сдвигов в гормонообразовании явилось одним из важных этапов в развитии представлений о механизмах опухолевого роста, индуцированного гормонами и гормоноподобными факторами.

1.3. История гормонального канцерогенеза

Историю делают люди, а насыщают факты. Это справедливо и для обсуждаемой проблемы, в которой события неотделимы от личностей, закономерно ставших историческими. Значительная информация такого рода по данному и ряду других разделов канцерогенеза собрана в книге «Наперекор природе» (Shimkin, 1977).¹ В свою очередь, как отмечает Шимкин, он широко пользовался трудами историка и биографа медицины Якоба Вольфа (Wolff, 1929). Из этих двух монографий можно узнать, когда и кем была выполнена первая мастэктомия; когда были организованы первые

¹ Автор глубоко признателен К. М. Пожарисскому, напомнившему ему о существовании этой книги.

институты для лечения онкологических больных и изучения новообразований; когда были изданы первые обобщающие труды, посвященные раку молочной железы, тела матки, предстательной железы; и т. д. Можно в них найти и часто цитируемые в более поздних изданиях сведения о Бернардино Рамазини (Bernardino Ramazzini), который в XX главе своего вышедшего в 1700 г. труда «De Morbis artificum» писал: «... наблюдение показывает, что как следствие нарушений в деятельности матки в молочных железах женщин часто развиваются опухоли и такие опухоли значительно чаще обнаруживаются у монахинь, чем у кого-либо еще». Хотя, естественно, здесь еще нет ни слова о чем-либо, близком гормонам, и «нарушения» приписываются матке, а не, скажем, яичникам, эта работа, как полагают, стоит у истоков формирования представлений о роли эндогенных факторов в развитии опухолей (Lingeman, 1979).

Следующее этапное событие, на которое также часто можно найти ссылки во многих изданиях, произошло почти на два века позже. Речь идет о билатеральной овариэктомии, приведшей к регрессии далекозашедшего рака молочной железы у нескольких женщин репродуктивного возраста (Beatson, 1896). Трудно сказать, «ведal ли, что творил» (по выражению Шимкина) шотландец Джордж Битсон, бывший одно время домашним хирургом у отца антисептики Листера, но известно, что о потенциальной важности такой операции писал и немецкий врач Шинцингер, отмечавший, что «леди могут преждевременно состариться, если у них удалить яичники» (Schinzingер, 1889). Не следует забывать, что все это происходило в тот же период, когда быстро и независимо развивалась и собственно эндокринология (напомним, что в 1855 г. Клодом Бернаром было введено в обращение понятие «внутренняя секреция», а термин «гормон» был предложен Бейлиссом и Старлингом после открытия ими в 1905 г. секретина). Понятно, что быстрый обмен информацией был полезен и для насчитывающей уже не менее века онкологии, и для «молодой» эндокринологии. Соответственно еще только предпринимались попытки выделить активные соединения из ткани яичников (Adler, 1912), как уже параллельно было установлено, что двухсторонняя овариэктомия предупреждает развитие опухолей молочной железы у мышей (Lathrop, Loeb, 1916). При этом практически сразу было отмечено и значение временного/возрастного фактора: максимальный эффект достигался, если операция проводилась на мышцах в возрасте 3—5 мес; результат был близок к нулю, когда в эксперимент брали 8-месячных и более старых животных (Loeb, 1919). Эти начальные шаги хорошо освещены не только в упоминавшейся книге Шимкина (Shimkin, 1977), но и в вышедшем с 20-летним интервалом обзоре британских исследователей (Howell et al., 1997).

Далее со все более возрастающей интенсивностью стали накапливаться сведения не только в отношении того, что будет, если

«что-то убрать», но и если «что-то ввести». Это «что-то» стало приобретать реальные черты: вначале была произведена частичная очистка овариального гормона (Allen, Doisy, 1923), затем он или, точнее, они были выделены в кристаллическом виде из мочи беременных женщин и получили название «фолликулин» (эстрон) и «прогинон» (прогестерон), а еще позже были синтезированы некоторые природные (Bachmann et al., 1939) и стильбеновые (Dodds et al., 1938) эстрогены. Естественно, что экспериментаторы-онкологи при этом не теряли времени даром и тщательно изучали соединения, выделенные и охарактеризованные химиками. В первую очередь заслуживают быть отмеченными исследования Антуана Лакассаня, который установил, что инъекции фолликулина (эстронбензоата) вызывают рак молочной (грудной) железы у самцов мышей, и, кроме того, показал зависимость результатов от использованной линии животных: опухоли преимущественно возникали у самцов тех линий, самки в которых чаще заболевают спонтанным раком молочной железы (Lacassagne, 1932). Эстрогены в течение длительного времени оставались наиболее популярными в исследованиях такого рода, что прежде всего было обусловлено их способностью вызывать новообразования во многих тканях и органах: достаточно сказать, что в давней монографии, суммирующей эти наблюдения, в качестве объекта воздействия помимо молочных желез и матки упоминаются также гипофиз, яичник, тестикулы, надпочечник, почка, мочевой пузырь, кости, лимфоидная ткань и предстательная железа (Burgows, Horning, 1952).

Роль разнообразных модифицирующих факторов выявлялась практически сразу. Помимо уже упоминавшейся роли линии животных, как оказалось, имеют значение их вид, пол, возраст, особенности ткани-мишени и др. (Burgows, Horning, 1952; Лазарев, 1963; Журавлёва, 1966; Туркевич, Самунджан, 1975). В частности, например, выяснилось, что в целом (хотя в зависимости от ряда обстоятельств могут быть и исключения) у мышей индуцировать опухоли репродуктивной системы эстрогенами легче, чем у крыс; что самцы (особенно после кастрации) более чувствительны к этим гормонам, чем самки; что опухоли молочной железы под влиянием эстрогенов возникают чаще, чем опухоли матки (прежде всего эндометрия); что с молоком матери потомства мышей может передаваться фактор (вирус), повышающий у потомства чувствительность ткани молочных желез к эстрогенам; что прорастомогенная активность различных фракций эстрогенов неодинакова; что в некоторые периоды жизни эффект введенных извне эстрогенов проявляется в большей степени, а в другие он сглажен и т. д. (Bittner, 1935; Burgows, Horning, 1952; Гарднер, 1955; Дезев и др., 1962; Howell et al., 1997). Результатом другой группы наблюдений явились сведения о том, что более эффективная индукция опухолей определяется длительностью и непрерывностью введения гормона и его определенной дозой.

Несмотря на относительность этих заключений (равно как и вывода об обратимости вызываемых изменений в случае недостаточной длительности или интервального введения эстрогенов), на целом ряде моделей была показана их состоятельность (Lipschutz, 1950; Buggows, Horning, 1952; Muhlbock, Boot, 1961). В частности (и это позднее было использовано в клинической практике), удалось установить, что частота индуцируемых эстрогенами опухолей молочной железы не возрастает пропорционально количеству введенных гормонов; наиболее эффективной оказалась та их суммарная доза, которая была нужна для нормального развития органа (это оспаривалось немалым числом исследователей); но главное, — при очень значительном увеличении дозы эстрогенов эффект нередко был обратным ожидавшемуся (Buggows, Horning, 1952). Опять-таки достаточно рано (примерно в середине 40-х гг.) было подмечено, что влияние эстрогенов (в том числе в физиологических концентрациях) на опухолевый рост, возможно, связано с усиленным митогенезом (см.: Buggows, Horning, 1952), причем (несколько нарушая хронологию) отметим, что, после того как были «введены в обращение» эстрогензависимые клеточные линии (Soule et al., 1973), оказалось, что их пролиферативная активность регулировалась эстрогенами по принципу «колокола»: усиливалась до определенной концентрации, а затем — при избыточном увеличении последней — снижалась (Howell et al., 1997). Как бы то ни было, отмеченные выше эффекты эстрогенов явились одним из стимулов к формированию представления об эндогенных бластоогенных веществах и их роли в канцерогенезе (см.: Шабад, 1979).

Ради истории вопроса, да и сути проблемы, следует отметить, что данные о влиянии других, помимо эстрогенов, гормонов на опухолевый рост — особенно на достаточно ранних этапах изучения гормонального канцерогенеза — были далеко не столь обширными и многочисленными. Это касается, например, андрогенов (под влиянием которых, по имеющимся сведениям, могут быть индуцированы новообразования надпочечников, щитовидной и поджелудочной желез, печени, яичников) и прогестерона (опухоли яичников, саркомы матки), а также — совсем в малой степени и без ясной картины — гормонов коры надпочечников. Имеющиеся сведения такого рода обобщены, в частности, в целом ряде монографий (Lipschutz, 1950; Дезев и др., 1962; Кавецкий, 1962; Лазарев, 1963; Туркевич, Самунджан, 1975), причем в трех последних из приведенных работ можно найти фамилии и других отечественных авторов, уделивших в свое время значительное внимание индукции опухолей под влиянием стероидных гормонов, — Е. Л. Пригожиной, Р. И. Полькиной, Я. С. Кленицкого и др.

Более значимая информация (и по объему, и по полученным результатам) была накоплена в отношении соответствующего эффекта гипофизарных гормонов. Особое внимание этому вопросу

было уделено группами Отто Мюльбока в Голландии и Джекоба Ферса в США (Muhlbock, Boot, 1959; Furth, 1967), хотя еще раньше целым рядом исследователей было показано, что гипофизэктомия замедляет развитие некоторых спонтанных опухолей и препятствует росту многих перевивных и индуцированных новообразований (см.: Дезев и др., 1962; Кавецкий, 1962). Роль гормонов гипофиза доказывалась, однако, и прямыми экспериментами с подсадкой мышам изографтов этого органа или с введением тиреотропина, АКТГ, гонадотропинов, а также соматотропина. Если опухоли при этом возникали, то они, как правило, локализовались в молочных железах (модель: гипофизарные изографты как продуценты главным образом пролактина), щитовидной железе (тиреотропин), надпочечниках (АКТГ), гонадах (гонадотропины), т.е. эффект в основном соответствовал принципам эндокринной регуляции и стимуляции тропными гормонами соответствующих органов и тканей. Лишь в случае соматотропина (гормона роста) спектр новообразований был, казалось бы, шире, включая, в частности, опухоли лимфоидной ткани (причем и в этом случае принцип «ткани-мишени», скорее всего, не был нарушен) (Muhlbock, Boot, 1961; Кавецкий, 1962; Туркевич, Самунджан, 1975). Хотя на основании собранных при этом сведений нередко подчеркивалось значение «кибернетических взаимоотношений» на уровне гипофиза и соответствующая обобщающая статья была так и озаглавлена (Furth, 1967), речь, естественно, шла о вещах более всеобъемлющих, вопрос о которых поднимался в литературе и ранее, а именно о т.н. гормональном дисбалансе или о нарушении гормонального гомеостаза как о причине развития опухолей.

Немало авторов и выполненных ими работ заслуживают здесь неперенного упоминания. На протяжении почти 50 лет, начиная с 1922 г., уделяя внимание этой проблеме Александр (Александр) Липшютц, бывший одно время профессором физиологии в Тартуском университете, а затем многие годы проработавший в Южной Америке. В частности, после субтотальной кастрации у самцов морских свинок ему удалось индуцировать опухоли интерстициальной железы яичка, а при такой же операции у самок — опухоли матки и эндометриоз, причем полученные результаты объяснялись как следствие избыточной гонадотропной стимуляции. Позднее автор сформулировал представление о гормональном (стероидном) гомеостазе, сохранение которого служит основой противоопухолевой защиты (Lipschutz, 1950, 1957, 1970).

После того как в конце 30-х гг. было доказано, что эстрогены, проходя по системе воротной вены через печень, «инактивируются» в ней и это, естественно, приводит к гиперпродукции гонадотропинов, кузены Бискинды предложили остроумный метод индукции опухолей яичников после кастрации крыс и пересадки одного яичника или его части в селезенку (Biskind, Biskind, 1944). Монография, посвященная данному вопросу (Уколова, 1972), из-

бавляет нас от необходимости подробного его анализа, но хотелось бы отметить лишь два момента, подтверждающих роль эндокринных регуляторных механизмов в патогенезе этих новообразований: 1) при пересадке в печень, яичко, под кожу также возникают опухоли яичника, но они значительно меньше, чем опухоли, вырастающие в селезенке, и 2) введение андрогенов или эстрогенов (угнетающих гонадотропную функцию) препятствует развитию новообразований в имплантате, чего можно добиться и с помощью гипопизэктомии (Гарднер, 1955; Lipschutz, 1970; Уколова, 1972). Дополнительные гормональные механизмы, возможно участвующие в реализации этой модели, будут рассмотрены в гл. 2.

К нарушению уже упоминавшегося «гормонального дисбаланса» и последующему увеличению частоты новообразований в железах внутренней секреции или репродуктивных тканях ведут и некоторые другие экспериментальные воздействия. Для индукции опухолей яичников нередко использовались субтотальная кастрация с последующим развитием (вследствие повышения секреции гонадотропинов) фолликулярных кист как возможного источника гиперэстрогенизации (Ирд, 1961; Лазарев, 1963) (хотя отношение к трактовке роли фолликулярных кист в данной модели неоднозначно, — Дильман, 1965) или облучение, приводящее к дефициту эстрогенов и гиперпродукции гонадотропинов (Нечаева, 1955); однако при этом, естественно, нельзя сбрасывать со счетов фактор самого лучевого воздействия. При парабиозе интактных и овариэктомированных мышей у первых отмечалось увеличение яичников, в которых со временем развивались новообразования. Значимой в отношении индукции «гормонального дисбаланса» и опухолей репродуктивной системы и гипопиза оказалась процедура подсадки оставшегося неудаленным яичника в хвост крыс (Bielschowsky, Hall, 1953; Анисимов, 1972). Группа Бильшовского вообще работала в этой области очень плодотворно: в частности, помимо изучения последствий нарушений гомеостаза в репродуктивной системе ею (как и другими авторами, — Напалков, 1965) было исследовано и возникновение опухолей щитовидной железы при введении антигипотиреоидных средств, приводящих к повышению продукции тиреотропина, и было показано, что те же средства ускоряют развитие этих опухолей под влиянием канцерогена 2-ацетиламинофлуорена (см. обзор: Bielschowsky, 1955). Другая группа, проводя аналогичные исследования, сформулировала более общий принцип, согласно которому «нормально функционирующая гиперплазированная ткань не подвергается неопластической трансформации с такой же активностью, как нефункционирующая или ненормально функционирующая гиперплазированная ткань» (Saptarow et al., 1946). Данный принцип (угнетение функции/ослабление дифференцировки как один из факторов индуцированного гормонами канцерогенеза) отстаивался и в более поздних работах, и на его основании делались практические рекомендации в отно-

шении подходов к гормонотерапии онкологических заболеваний (Лазарев, 1963).

Эти подходы, базирующиеся на понимании механизмов эндокринной регуляции, были в значительной степени проанализированы и, главное, клинически апробированы еще в конце 30-х гг. Чарльзом Хаггинсом, который родился в 1901 г., т. е. через 5 лет после опубликования Дж. Битсоном результатов применения билатеральной овариэктомии при раке молочной железы. Мировую известность ему принесло предложение лечить рак предстательной железы удалением тестикул и введением эстрогенов (Huggins et al., 1941). Кроме того, Хаггинс сделал по крайней мере еще один вклад в онкологию и онкоэндокринологию: разработал оптимальный способ индукции опухолей молочной железы у самок крыс линии Спрэгг-Доули, которым в возрасте 50—65 дней однократно вводился в желудок с помощью зонда диметилбензантрацен, ДМБА (Huggins et al., 1961). Важность этой модели, получившей даже негласное название опухоли Хаггинса, для онкоэндокринологии и проблемы гормонального канцерогенеза состоит, в частности, в том, что благодаря ей удалось выяснить значение состояния эндокринной системы (в том числе ее индивидуальных характеристик у отдельных особей) в момент или до введения канцерогена (аналогичный подход важен при анализе особенностей не только химического, но и радиационного и вирусного канцерогенеза) и оценить эффект введения малых и больших доз эстрогенов, прогестерона и многих других гормонов. Помимо этого были получены новые данные о влиянии самих канцерогенов на нейроэндокринную систему и тем самым дополнены представления о роли нарушений эндокринного гомеостаза в развитии опухолей и т. д. (Туркевич, Самунджан, 1975; Welsch, 1985).

Сторонником этих представлений в своеобразной и оригинальной форме был на протяжении своей научной деятельности В. М. Дильман (Дильман, 1983, 1987), чьи взгляды более подробно будут рассмотрены в гл. 3. Тем не менее здесь следует отметить особую склонность этого выдающегося исследователя в области геронтологии и возрастной неинфекционной патологии человека (включая злокачественные новообразования) к изучению проблем, имеющих «выход в клинику», что нередко крайне важно для понимания истинного положения дел. Действительно, целый ряд собиравшихся в течение многих лет клинических наблюдений подтверждают, дополняют и расширяют те заключения о роли гормонов в развитии злокачественных опухолей, которые формировались на основании экспериментальных исследований. Сошлемся, например, на данные о частом сочетании бесплодия, гормонально-активных опухолей, гиперплазии стромы и склерокистоза яичников, ранней первой менструации и поздней менопаузы и т. д. со случаями заболевания новообразованиями репродуктивных тканей, в первую очередь раком эндометрия (Taylor, Becker, 1947; Dockerty

et al., 1951; Sommers, Teloh, 1952; McMahon et al., 1973; Бохман, 1972), или, напротив, на сведения о протективной роли рано выполненной билатеральной овариэктомии по отношению к развитию рака молочной железы (Feinleib, 1968).

Еще в 40—50-х гг. предпринимались попытки по определению уровня гормонов в крови и (более часто) по их выделению с мочой установить, чем отличаются онкологические больные от здоровых людей, и использовать это в практических целях (Segaloff et al., 1954). Несколько позже были начаты так называемые проспективные исследования, в которых у женщин, проживающих на одном из островов возле берегов Шотландии, на основании определения соотношения некоторых фракций надпочечниковых гормонов (андрогенных и глюкокортикоидных) делались попытки предсказать вероятность развития в дальнейшем рака молочной железы и обосновать тем самым важные аспекты патогенеза этого заболевания (Bulbrook et al., 1971). Примерно в тот же период были обобщены материалы по индукции светлоклеточных опухолей влагалища у девушек, матери которых за 15—20 лет до этого в целях сохранения беременности (в соответствии с терапевтическими рекомендациями того времени) получали в I—II ее триместре стильбеновые эстрогены, прежде всего диэтилстильбэстрол (Herbst, Scully, 1970). Кроме того, многие формально экспериментальные исследования по гормональному канцерогенезу и ассоциированным с ним проблемам стали ближе к клинике, когда при их проведении начали использоваться бестимусные («голые») мыши, которым переливались гормонозависимые опухоли человека или соответствующие клеточные линии (Soule, McGrath, 1980).

В целом есть все основания заключить, что онкоэндокринология может гордиться своей историей и своей родословной. Тем не менее изложение фактов и событий, закономерно подводящее к следующей главе, было бы неполным без нескольких типичных высказываний, главным образом относящихся к периоду, который мы только что рассматривали. Итак:

«Если мы называем канцерогенными вещества, вызывающие при соответствующем введении животным развитие опухолей, которые без этого не возникли бы, то некоторые гормоны также можно назвать канцерогенами» (Muhlbock, Boot, 1961).

«Канцерогенное действие эстрогенов, возможно, скорее зависит от интенсивного митогенеза, которое они индуцируют в определенных тканях, чем от каких-либо специфических канцерогенных свойств этих гормонов» (Burrows, Horning, 1952).

«Было бы слишком смелым сделать из этих бесспорных фактов... вывод о том, что рак является только завершением цепи процессов, последовательно включающих физиологическую гиперплазию, гормонозависимую и обратимую доброкачественную опухоль и затем автономную и необратимую злокачественную опухоль» (см.: Дезев и др., 1962. С. 82).

«Не существует единого основного механизма канцерогенеза» (Бернет, 1961).

«Каждый исследователь придерживается той теории канцерогенеза, которая соответствует его собственным взглядам» (Хейдельбергер, 1961).

И наконец: «Механизмы гормонального канцерогенеза еще недостаточно раскрыты, и их изучение как на уровне организма, так и на клеточном уровне является неотложной задачей онкологов» (Туркевич, Самунджан, 1975). Материалы, приводимые в книге далее, позволят читателю оценить, изменилось ли что-либо в этом вопросе за последние 15—25 лет, и если да, то что именно.

Глава 2. Современные концепции и механизмы гормонального канцерогенеза: эстрогены и неэстрогены

2.1. Теория «усиленной гормональной стимуляции»

Исследования, проводившиеся на протяжении многих десятилетий и упоминавшиеся в гл. 1, убедительно показали, что с помощью некоторых гормонов при соблюдении определенных условий можно индуцировать злокачественные опухоли. Вопрос о том, каков при этом механизм канцерогенеза и как он подкрепляет (или не подкрепляет) имеющиеся теоретические догмы, сохраняет свою актуальность до настоящего времени. Ответы на него, которые мы рассмотрим далее, содержатся в работах и экспериментального и клинического характера.

Прежде чем перейти к их анализу и к выдвигаемым в них положениям, следует отметить что достаточно давно подчеркивалась нежелательность уравнивания влияния гормонов на канцерогенез (истинной причиной которого может быть значительное число факторов негормональной природы) и гормонального канцерогенеза *per se* (Berenblum, 1978). На самом деле провести четкую грань между ними (за исключением особых случаев, когда исследователю кажется, что ему известны все «компоненты реакции») далеко не просто. Это было продемонстрировано, в частности, при попытке представить роль гормонов в процессе многостадийного канцерогенеза (Moolgavkar, 1986). В первой части работы, которая в целом базировалась на двухстадийной модели канцерогенеза, автор пришел к заключению о том, что гормоны оказывают преимущественное влияние на клональную экспансию или, напротив (если они обладают противоопухолевым эффектом), уменьшают число инициированных клеток, или т. н. клеток первой стадии. При этом в случае стимуляции клональной экспансии данный эффект достигался увеличением разницы между числом делящихся клеток, с одной стороны, и числом дифференцирующихся или умирающих клеток — с другой. Помимо делящихся, дифференцирующихся и умирающих клеток были выделены также стволовые, промежуточные и злокачественные клетки (рис. 2). Различие между промежуточными и злокачественными клетками, согласно этой модели, состоит в том, что в первых произошла и поддерживается «в рабочем состоянии» одна мутация, а во вторых — две. Соответственно различие между инициаторами и промоторами (к которым

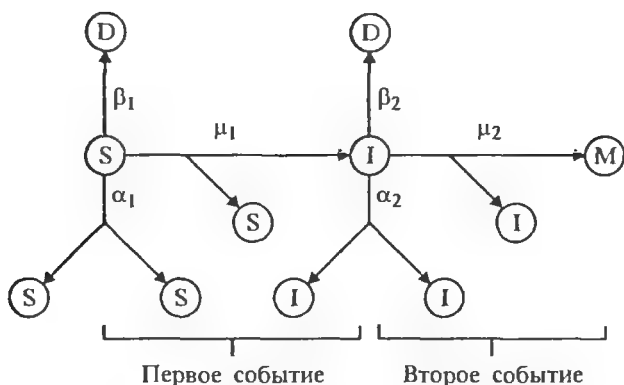


Рис. 2. Вовлечение гормонов в двухстадийную модель канцерогенеза (по: Moolgavkar, 1986).

S — стволовая клетка, D — дифференцирующаяся или умирающая клетка, I — промежуточная клетка, M — злокачественная клетка, α — скорость пролиферации, β — скорость дифференциации или гибели клеток, μ — скорость перехода в промежуточную или злокачественную клетку.

автор относит гормоны) состоит в том, что первые оказывают воздействие на частоту мутаций, а вторые — на поддержание числа действующих и промежуточных клеток. Однако, поскольку поддержание числа промежуточных клеток, по существу, означает и поддержание числа клеток с мутациями, и, кроме того, увеличение вероятности «финальной» мутации, во второй части работы автор посчитал возможным констатировать, что гормоны играют в процессе канцерогенеза значительно большую роль, чем только обеспечение промоции (Moolgavkar, 1986).

Эти построения, сохраняя довольно зыбкой упомянутую грань, послужили в то же время базой для создания концепции о принципиальной важности в реализации механизмов гормонального канцерогенеза усиленной гормональной стимуляции. Несмотря на значительное число исследователей, отдающих предпочтение данной версии процесса, ее особо стойкими сторонниками являются группы Ли, а также Хендерсона и Пайка, работающие соответственно в области экспериментальной онкологии и онкоэпидемиологии (Pike, 1987; Henderson et al., 1988, 1997; Li, Li, 1990; Li et al., 1995). Хотя Ли с соавт. признают важность метаболизма эстрогенов с образованием т.н. реактивных метаболитов (о чем речь пойдет ниже), их основное внимание в течение многих лет сосредоточено вокруг проблемы рецепторопосредуемой пролиферации, индуцируемой эстрогенами в ткани-мишени. В качестве модели для исследований (и соответственно в качестве более всего интересующей авторов ткани-мишени) данная группа избрала почки самцов золотистых хомячков и развивающиеся в них новообразования (Li, Li, 1990). Для оценки получаемых результатов те же

авторы в части случаев сопоставляли их со сведениями, полученными при индукции эстрогенами опухолей в печени хомячков.

Говоря о новообразованиях почек, следует отметить, что эта модель была описана около полувека тому назад, что опухоли (после 7—9-месячного введения эстрогенов) возникают и у интактных и у кастрированных самцов практически в 100 % случаев, что спонтанные опухоли почек у этого вида животных, по существу, неизвестны, что у самок частота развития эстрогениндуцированных новообразований находится на очень низком уровне и что предотвратить развитие этих опухолей у самцов можно с помощью андрогенов, прогестерона, антиэстрогенов и, как ни странно, эстрогена этинилэстрадиола (см.: Li, Li, 1990). Метод доказательства роли усиленной гормональной стимуляции с одновременным учетом и в то же время критикой (см. ниже) значения метаболизма основных эстрогенных фракций основывался на анализе изменений в ткани-мишени и сравнении канцерогенной, гормональной и митогенной активности тестируемых соединений (Li et al., 1995). Хотя идеального совпадения данных при этом получить не удалось, в отношении некоторых эстрогенов (и природного и эстрогенного ряда) все-таки мог быть сделан вывод о соответствии этих активностей (табл. 2). В результате, несмотря на достаточно сильное возражение, сделанное за несколько лет до этого и сводящееся к указанию на отсутствие корреляции между эстрогенной и канцерогенной активностью у фторпроизводных эстрогенов (Heu et al., 1986), авторы пришли к заключению о том, что в почках хомячков отдельно взятые эстрогены канцерогенны в той степени, в какой они стимулируют пролиферацию клеток проксимальных почечных канальцев *in vitro* (Li et al., 1995). В то же время, понимая ответственность такого вывода, те же исследователи констатировали, что хотя «пролиферация необходима, она может быть недостаточна в этих условиях для неопластической трансформации», и предложили ряд добавлений к своей схеме.

Прежде всего была отмечена важность цитотоксичности эстрогенов и соответственно повреждения клеток как почек, так и пе-

Таблица 2

Сравнение гормональной, митогенной и канцерогенной активности тестируемых эстрогенных фракций (по: Li J. J. et al., 1995)

Эстроген	Содержание рецепторов прогестерона в почках (фмоль/мг белка)	Пролактин сыворотки крови (нг/мл)	Индекс стимуляции пролиферации (усл. ед.)	Число животных с опухолями почек (%)
17 β -эстрадиол	48 $\pm$ 6	390 $\pm$ 76	2.4	100
16 α -гидроксиэстрон	45 $\pm$ 7	387 $\pm$ 35	1.4	38
17 α -эстрадиол	6 $\pm$ 1	129 $\pm$ 17	1.1	0
Днэтилстильбэстрол	50 $\pm$ 4	449 $\pm$ 89	2.0	100

чени под их воздействием в качестве этапа, предшествующего злокачественной трансформации (Li, Li, 1990; Li et al., 1995). Под цитотоксичностью авторы понимали, в частности, дефекты клеточного аппарата клетки, не связанные с непосредственным взаимодействием эстрогенов с ДНК, чему уделяли внимание и другие исследователи и о чем речь пойдет дальше. Кроме того, была подчеркнута и значимость динамики экспрессии некоторых протоонкогенов и генов-супрессоров в ткани почек в процессе индукции в ней опухолей под воздействием длительного введения эстрогенов (Hou et al., 1996). При этом хотя в первые 4 мес от начала введения эстрогенов не удалось выявить каких-либо различий в экспрессии упомянутых генов в сравнении с таковой в ткани почек животных, которым эстрогены не вводились, к 6 месяцам от начала введения эстрогенов в почках и в ткани сформировавшихся опухолей экспрессия гена *c-myc* возрастала соответственно в 4.1 и 6 раз, гена *c-fos* в 4.8 и 9.5 раза, гена *c-jun* в 5.1 и 7 раз и гена-супрессора *p53* в 1.8 и 2 раза. Экспрессия рецессивного гена *WT-1* к 6 месяцам от начала опыта практически не менялась, а в опухолевой ткани увеличилась в 8 раз. Объяснение этих результатов, предложенное авторами и сводящееся к тому, что подобные сдвиги создают оптимальные условия для пролиферации эпителия почечных канальцев под влиянием эстрогенов и для некоторых последовательных этапов, включающих вероятное развитие анеуплоидии и генетической нестабильности (Hou et al., 1996), было определенным прогрессом по сравнению с взглядами, высказанными этой группой ранее (Li, Li, 1990).

В онкоэпидемиологических исследованиях концепцию «усиленной гормональной стимуляции» было предложено использовать при анализе причин и механизмов возникновения рака молочной железы, эндометрия, предстательной железы, яичников, щитовидной железы, костной ткани и тестикул (Henderson et al., 1988, 1997). Распространяясь в зависимости от ткани-объекта на вовлечение в процесс стероидных или пептидных гормонов, эта концепция в первоначальном своем виде сводилась к прямолинейному подчеркиванию связи между повышением концентрации в крови гормона-стимулятора и усилением митогенеза в «мишени» (прежде всего в эндометрии, эпителии молочных желез и предстательной железе). Последующее развитие злокачественного фенотипа связывалось с нарушением механики клеточного деления, включая ошибки в копировании ДНК и т. д. (Pike, 1987; Henderson et al., 1988). При объяснении механизмов возникновения рака яичников эта концепция трансформировалась в «гипотезу непрямого влияния избытка гормонов», накладывающегося на повреждение фолликулярного эпителия в процессе овуляции. В случае влияния эстрогенов на развитие рака тестикул (см. также гл. 3) критическим считался пренатальный период: поврежденные в это время зародышевые клетки превращались в злокачественные по достижении полового созревания и после

дополнительной гормональной стимуляции (Pike, 1987; Henderson et al., 1988). В дальнейшем, подчеркивая, что в соответствии с их концепцией гормоны действуют независимо от каких-либо внешних инициаторов опухолевого процесса, в том числе химических соединений и радиации, авторы стали отстаивать предположение о том, что усиление клеточного деления необходимо для двух сочетанных процессов: 1) активации онкогенов путем мутации, транслокации или амплификации и 2) инактивации генов-супрессоров в результате мутации в одном из их «диких» аллелей с последующей потерей гетерозиготности и выходом клеток из-под нормального контроля (Henderson et al., 1997).

Не останавливаясь здесь на дополнительных деталях, касающихся, в частности, различий в гормональной регуляции пролиферации в отдельных тканях репродуктивной системы (см. гл. 7), отметим лишь, что, по некоторым данным, пролиферация клеток эндометрия достигает своего максимума при уровне эстрогенов в крови, свойственном ранней фолликулярной фазе менструального цикла, и при дальнейшем увеличении концентрации эстрогенов интенсивность клеточного деления в эндометрии не изменяется. В связи с этим было предложено понятие т. н. верхнего предела концентрации (для эстрадиола это не более 75—100 пг/мл), превышение которого не влечет за собой дальнейшее усиление пролиферации (Pike, 1987; Key, 1995), что можно рассматривать как определенное лимитирующее обстоятельство для применения концепции «усиленной гормональной стимуляции». В экспериментальных исследованиях по эстрогениндуцированному канцерогенезу, в свою очередь, использовалось понятие минимально эффективной онкогенной концентрации эстрогенов, находившейся при индукции опухолей почки у хомячков на уровне 1.8—2.5 нг эстрадиола/мл крови и недостаточной, по мнению авторов, для индукции опухолей печени у тех же животных (Li et al., 1994). С другой стороны, ограничивающим параметром может быть и число «восприимчивых» к стимуляции клеток, уменьшению которого способствуют процессы дифференцировки и физиологической клеточной гибели (апоптоза).

В этом отношении существенно отметить, что значительная доля инициированных клеток погибает еще на ранних стадиях промоции (Boucher, Yakovlev, 1997), хотя пока неясно, имеются ли какие-нибудь различия в скорости реализации данного феномена между гормональным и, например, химическим канцерогенезом. Многие гормоны, включая сами эстрогены и их метаболиты, являются регуляторами апоптоза (Kiess, Gallaher, 1998), а выявление угнетения апоптоза при участии онкогена *bcl-2* со временем показало, по-видимому, даже большую значимость этого процесса для онкогенеза, чем собственно усиления пролиферации (Chao, Korsmeyer, 1998). Что касается дифференцировки, то давно отстаиваемое положение об угнетающем влиянии на нее гормонов как факторе канцерогенеза (см., в частности: Лазарев, 1963; Moolgav-

каг, 1986) сложно подкрепить непосредственными и «чистыми» примерами. В то же время имеется ряд состояний (прежде всего беременность), характеризующихся среди прочего изменением продукции стероидных гормонов и препятствующих процессу неопластической трансформации в молочной железе путем стимуляции дифференцировки. Напротив, в недифференцированных эпителиальных структурах того же органа в условиях усиленного клеточного размножения индуцировать опухоли удастся с большей легкостью (Russo, Russo, 1997), хотя это касается не только гормонов и не является строгим доказательством примата стимулированного клеточного деления в канцерогенезе.

В предыдущей главе уже упоминались исследователи, которые относятся к признанию ведущего значения усиленной пролиферации в индукции новообразований как к определенному недоразумению (Farber, 1995; Sporn, 1996). При всей суровости такого заключения его важным аспектом применительно к проблеме гормонального канцерогенеза является указание на роль фазности интенсивности клеточного деления, когда непродолжительная стимуляция пролиферации может сменяться митосупрессией (Sporn, 1996). Подобный вывод был сделан, в частности, при анализе изменений в печени, наблюдающихся при длительном введении этинилэстрадиола, который увеличивает число новообразований этого органа у крыс-самок. После «всплеска» пролиферации гепатоцитов к 7-му дню от начала введения эстрогена к 28 и 42-му дням опыта данный показатель был соответственно на 72 и 88 % ниже, чем в контроле, и это подтверждалось угнетением регенерации печени после частичной гепатэктомии у крыс, получавших этинилэстрадиол (Yager et al., 1994).

Особняком в этом ряду стоят вопросы, каким образом — прямо или опосредованно (см. ниже) — обеспечивается стимуляция пролиферации под влиянием эстрогенов в клетках-мишенях *in vitro* и чем объяснить индуцированное эстрадиолом угнетение пролиферации в клеточных линиях, не содержащих эстрогенные рецепторы (Yoo et al., 1998). Еще одна проблема — в какой степени при анализе гормонального канцерогенеза следует принимать во внимание не только роль усиленного клеточного деления, но и клеточной гипертрофии — подробно рассмотрена в более ранней нашей работе (Берштейн, 1997). Здесь необходимо отметить лишь несколько моментов: а) выделяют связанную с митозом и митознезависимую клеточную гипертрофию; б) изменения клеточного объема (в том числе под влиянием гормонов) рассматриваются как существенный принцип метаболического контроля; в) в некоторых тканях (в частности, в эпителии предстательной железы) средний размер клеток с возрастом увеличивается, что не всегда сочетается с аналогичной динамикой клеточной пролиферации (см. гл. 3), и, наконец, г) в регуляцию клеточного размножения и клеточной гипертрофии вовлечены различные наборы генов. Усиленная экспрессия тех из них,

которые отвечают за последний процесс, может приводить к т. н. непрерывной стимуляции сигнала (sustained message amplification), не сочетающейся в отличие от гиперплазии с утратой дифференцированного состояния; однако в случае повреждения тех же «генов гипертрофии» функциональные свойства ткани могут меняться (см.: Берштейн, 1997; Lang et al., 1998).

Генетические повреждения, никак не связанные с клеточной гипертрофией, но возникающие под влиянием гормонов (в частности, эстрогенов), должны, по мнению некоторых исследователей, входить в перечень механизмов, лежащих в основе гормонального канцерогенеза. В этом отношении значимой представляется точка зрения, в соответствии с которой обращается внимание как на изменения ДНК типа ковалентного связывания и образования аддуктов (о чем речь пойдет ниже), так и на повреждения на уровне хромосом (Barrett, Tsutsui, 1996). Последние сводятся прежде всего к индукции сестринских хроматидных обменов (СХО), микроядер и анеуплоидии. Использование культуры лимфоцитов периферической крови позволило не только выявить СХО-индуцирующий эффект стильбеновых и природных эстрогенов, но и установить его зависимость от факторов эндогенной природы. В частности, в лимфоцитах, полученных от беременных женщин (3—6 мес) и женщин с сохраненным менструальным циклом, диэтилстильбэстрол индуцировал образование большего числа СХО, чем в лимфоцитах, выделенных из крови женщин менопаузального возраста и мужчин (Hill, Wolff, 1983; см. также: Дильман и др., 1990. С. 9). Образованию микроядер и анеуплоидии под влиянием эстрогенов может предшествовать угнетение полимеризации микротрубочек (Metzler, Pfeiffer, 1995), т. е. тех элементов клеточного скелета, состояние которых так или иначе ассоциировано и с прикреплением клеток к подложке, и с апоптозом, и с клеточной пролиферацией (Васильев, 1997).

В целом представленные материалы свидетельствуют о том, что равно неоправданно как преуменьшать значение усиленной пролиферации в гормональном (в частности, эстрогениндуцированном) канцерогенезе, так и сводить дело только к ней. Те, кто это поняли своевременно, уделили в своих исследованиях особое внимание роли метаболизма эстрогенов и формированию в его процессе дериватов, обладающих ДНК-повреждающим действием.

2.2. Генотоксические эффекты эстрогенов и генотоксический вариант гормонального канцерогенеза

Как следует из только что сказанного, «сверхзадача» предыдущего раздела состояла не в отрицании роли усиленного клеточного размножения в гормональном канцерогенезе, а в указании на недостаточность этого феномена для объяснения механизмов возникнове-

ния индуцированных гормонами опухолей и на значение иных, очевидно не менее важных, реакций, обеспечивающих данный процесс. Кстати, в виде небольшого дополнения здесь следует отметить, что при частых ссылках на усиленную пролиферацию как на фактор, способствующий развитию генетических повреждений (см. выше), нередко упускается из виду, что в быстро делящихся клетках такие повреждения могут не только чаще возникать, но и быстрее элиминироваться, чем в клетках постмитотических, причем отмеченная разница между этими двумя клеточными типами увеличивается с возрастом (Mullaart et al., 1988).

По мере старения (об этом еще будет говориться и в гл. 3) с ДНК различных тканей происходят и другие, не всегда однонаправленные изменения. Это, в частности, проявляется накоплением т. н. I-соединений (от *indigenous* — локальный, *independent* — независимый) или таких ковалентных модификаций ДНК, образование которых не связано с влиянием каких-то внешних воздействий (включая химические канцерогены) и, следовательно, указывает на роль факторов эндогенной природы (Randerath et al., 1993). Между тем свыше 60 лет тому назад М. С. Навашин (цит. по: Керкис, 1940) писал о том, что «ведущие факторы мутационного процесса надо искать не вне, а внутри живого организма и живой клетки». Несмотря на понятную относительность (и самой сути, и, возможно, даже новизны) такого заключения, там же можно было прочитать о том, что «изменение биохимического баланса вследствие нарушения обмена веществ является основной причиной изменений в «наследственной субстанции», и о том, что «гены в действительности, очевидно, более чувствительны к продуктам физиологических процессов и реакций, чем это обычно считается» (Керкис, 1940). С современной точки зрения, одним из важных примеров таких соединений являются продукты некоторых свободнорадикальных реакций — как бы «не запрещали» (см. гл. 1) относить их образование и избыточное накопление к числу событий, предрасполагающих к повреждению ДНК.

При том обилии литературы, которое можно было бы привести по этой теме (что, естественно, не является нашей основной задачей), выделяется серия публикаций, начатых в 1993 г. и обобщенных 5 годами позже (Malins et al., 1998). Было показано (и это значимым образом отличает результаты данных исследований от других подобных работ), что в процессе «атаки» свободных радикалов на ДНК могут возникать мутагенные структуры типа 8-гидроксиаденина и 8-гидроксигуанина (ОН-аддукты) и немутагенные производные аденина или гуанина с открытым кольцом (т. н. FAPY-дериваты). Если первые способствуют неопластической трансформации и возникают в случае преобладания окислительных процессов, то вторые препятствуют трансформации, и их образование стимулируется, если восстановительный (редокс) потенциал в ходе реакции возрастает. Амбивалентным предшественником и «благоприятных»

(немутагенных) FAPY-derivатов, и «неблагоприятных» (мутагенных) ОН-аддуктов является специальный 8-оксил-интермедиа́т, образование которого способствует присутствию в среде двухвалентных ионов железа и перекиси водорода; при отщеплении молекулы воды (дегидратации) возможно восстановление исходного основания (в представленном примере — аденина, — Malins et al., 1998; рис. 3). Результат упомянутых переходов (по типу «порядок/беспорядок» — order/disorder) в структуре ДНК и закрепление нарушений в существенной степени зависят от состояния репарационных механизмов. В связи с этим, переходя к эстрогенам, стоит отметить, что последние наряду с некоторыми иными изменениями (см. далее) способствуют накоплению микросателлитных структур ДНК, рассматриваемых как проявление дефектной репарации ее поврежденных (Hodgson et al., 1998).

Следует также упомянуть, что роль эстрогенов в качестве модификаторов «генетического аппарата клетки» и индукторов мутагенного эффекта скорее интуитивно (поскольку непосредственно анализу подвергалось лишь содержание ДНК и РНК цитохимическим методом) отстаивалась и в процессе изучения роли эндокринных нарушений в патогенезе экспериментальных опухолей яичников (Уколова, 1972). Автор, используя модель Бискиндов (Biskind, Biskind, 1994, — см. гл. 1), полагала, что эстрогены играют в ее реализации двоякую роль: вначале для роста трансплантата необходим недостаток эстрогенов, способствующих, как говорилось, гиперпродукции гонадотропинов, а затем в процессе роста трансплантата им продуцируется все большее количество эстрогенов, участвующих (в том числе за счет «мутагенного» эффекта) в малигнизации растущей в селезенке ткани яичника. Принимая во внимание сведения, полученные позднее (см. ниже и гл. 3), можно допустить, что эта модель, точнее, ткань самого трансплантата, находящегося в условиях постоянной гонадотропной стимуляции, является одним из заманчивых объектов для изучения в нем внутритканевого содержания эстрогенов, их дериватов и продуктов взаимодействия последних с ДНК и, как следствие, для понимания дополнительных элементов в механизме гормонального канцерогенеза.

Основанием для предположения о существовании дополнительных элементов являются, в частности, материалы, характеризующие особенности метаболизма эстрогенов и некоторые эксперименты, выполненные в начале—середине 80-х гг. Образываясь из андрогенных предшественников — соответственно из тестостерона и андростендиона, «классические» эстрогены эстрадиол и эстрон способны к взаимопревращениям и к формированию значительного числа метаболитов. Если сознательно не принимать во внимание конъюгирование с глюкуроновой и серной кислотой (преимущественно имеющее место в печени и завершающееся выведением образующихся продуктов с мочой и фекалиями), то наибольшее значение в реакциях обмена эстрогенов следует придавать окисли-

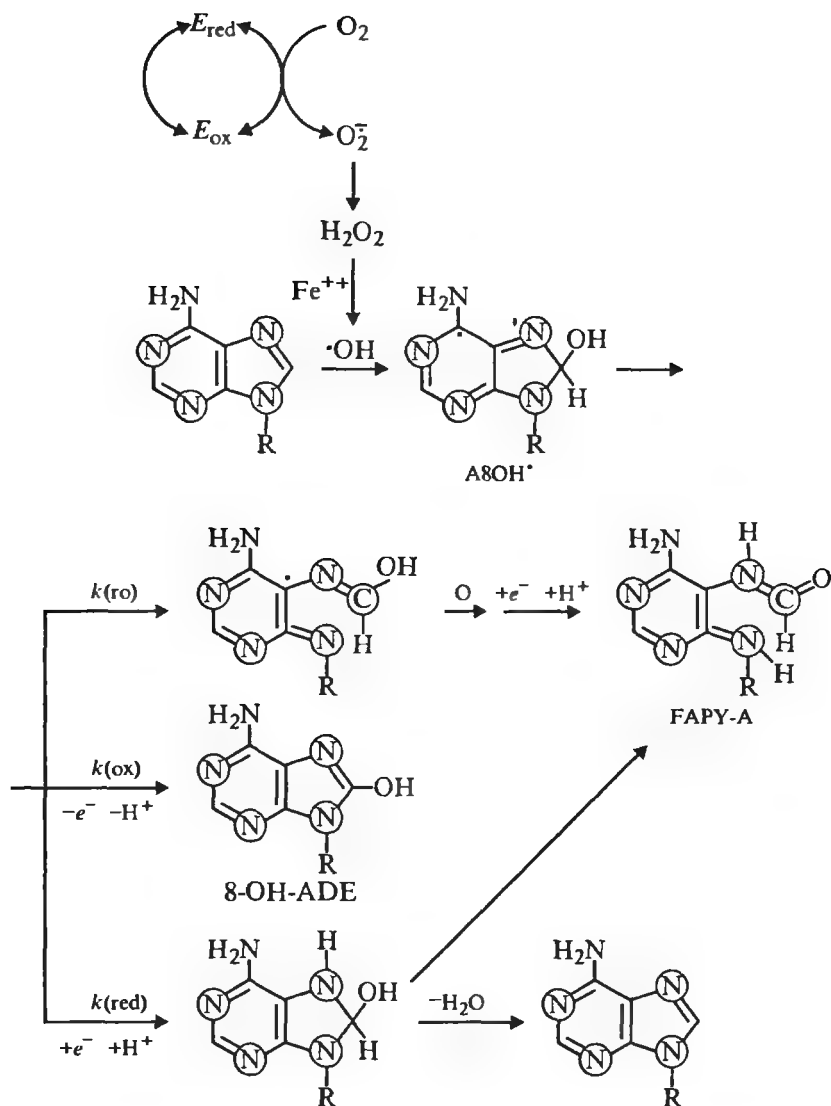


Рис. 3. Схема образования мутагенных и немутагенных дериватов ДНК в ткани молочной железы (по: Malins et al., 1998).

FAPY — немутагенные дериваты; A8OH — 8-оксил-интермедиат; 8-OH-ADE — мутагенный аддукт на основе аденина; red, ro — сдвиг в сторону преобладания восстановительных реакций; ox — сдвиг в сторону преобладания окислительных реакций; E — соединение, подвергшееся метаболической активации (эстроген).

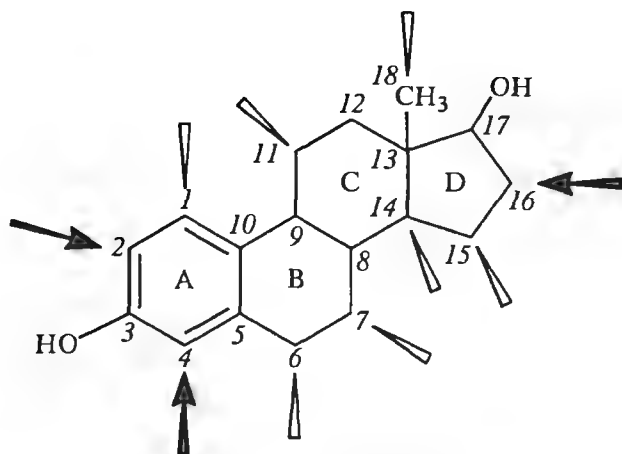


Рис. 4. Структура эстрадиола и возможные зоны реакций гидроксирования, опосредованных цитохромами P₄₅₀.

Темными стрелками отмечено расположение атомов углерода, окисление при которых считается наиболее важным для процесса гормонального канцерогенеза; светлыми — реакционно-способные участки молекулы.

тельным процессам, в первую очередь гидроксированию. На это было обращено внимание достаточно давно (Diczfalusy, Lauritzen, 1961), и часть гидроксированных производных эстрогенов — на основании особенностей их структуры и ряда свойств — получили название неклассических фенолстероидов. Увеличение продукции этих соединений рассматривалось как свидетельство качественных изменений в стероидогенезе и как фактор predisпозиции к развитию некоторых злокачественных новообразований, в частности рака тела матки (Дильман и др., 1968; см. также гл. 3). По современным представлениям, ферментативное гидроксирование, не считая положений C-3 и C-17, может происходить как минимум еще при 10 углеродных атомах молекул эстрадиола и эстрона (Zhu, Conney, 1998). Однако в контексте настоящего изложения наиболее важными являются 2-гидроксирование, 16 α -гидроксирование и 4-гидроксирование (рис. 4). 2-гидрокси- и 4-гидроксипроизводные являются, по определению, катехолэстрогенами (о ряде их свойств, которые здесь не будут обсуждаться, см.: Коваленко и др., 1997) и способны в результате дальнейших энзиматических реакций превращаться в т. н. метоксиметаболиты, у которых во 2-м или 4-м положении гидроксильный радикал замещен группой CH₃O (рис. 5).

Обсуждая проблему эстрогениндуцированного канцерогенеза, мы еще вернемся и к катехолэстрогенам, и к их метоксипроизводным, но прежде следует отметить, что, несмотря на продолжающиеся споры, несколькими группами исследователей была установле-

на значимость усиленного 16 α -гидроксилирования эстрогена в трансформации эпителия молочных желез. Доказательства этому были получены разными способами: вначале — демонстрацией около 20 лет тому назад группой Брэдли повышенной экскреции данного метаболита у больных раком молочной железы и у мышей со спонтанными опухолями молочных желез; позже — путем обнаружения в 4—5 раз более активного 16 α -гидроксилирования эстрогена в эксплантатах терминальных протоково-лобулярных участков ткани молочной железы, полученных от женщин, входящих в группу высокого риска развития рака этого органа (Osborne et al., 1993; Bradlow et al., 1996); наконец, — выявлением (подобно истинному канцерогену) значительно большего генотоксического эффекта 16 α -гидроксиэстрогена в культуре мышинных эпителиальных клеток молочной железы (линия C57/MG) по сравнению с его стимулирующим влиянием на пролиферацию (Telang et al., 1992; табл. 3). В совокупности полученные данные послужили основанием для того, чтобы поставить вопрос, не является ли 16 α -гидроксиэстрон сохраняющим эстрогенную (гормональную) активность инициатором неопластической трансформации, который действует подобным образом благодаря его ковалентному связыванию с рецепторами эстрадиола и гистонами клеточного ядра (Osborne et al., 1993). В действительности 16 α -гидроксиэстрон обладает умеренной утеротропной активностью, способен активировать эстрогенные рецепторы и в то же время может взаимодействовать с аминокислотными группами белков с последующим образованием шиффовых оснований, что является косвенным свидетельством и способности к образованию аддуктов с ДНК (Zhu, Conney, 1998).

Тем не менее упомянутые выше «продолжающиеся споры» связаны по крайней мере с двумя обстоятельствами: часть авторов не отмечает усиление выведения 16 α -гидроксилированных эстрогенов у женщин из групп риска по раку молочной железы (Adlercre-

Таблица 3

Сравнительное влияние различных эстрогенных фракций и канцерогена диметилбензантрацена (ДМБА) на клеточную линию C57/MG (по: Telang et al., 1992)

Тест-агент	Число живых клеток на 5-й день культивирования ($\times 10^3$)	Внеплановый репаративный синтез ДНК (усл. ед.)**	Число колоний в мягком агаре (усл. ед.)
Среда (контроль)	15.1 $\pm$ 1.3	12.5 $\pm$ 0.8	2
ДМБА	25.3 $\pm$ 0.9 (+68)*	19.7 $\pm$ 0.9 (+58)	117 (+5750)
Эстрадиол	14.7 $\pm$ 0.8 (-2)	12.1 $\pm$ 1.4 (-3)	3 (+50)
Эстриол	16.9 $\pm$ 0.6 (+7)	13.9 $\pm$ 1.4 (+11)	4 (+100)
16 α -гидроксистерон	18.6 $\pm$ (+23)	19.4 $\pm$ 1.8 (+55)	18 (+800)

* В скобках — динамика показателя в процентах по сравнению с контролем.

** Усиление внепланового синтеза ДНК — индикатор «склонности» ткани к появлению в ней большего числа мутаций под воздействием генотоксиканта.

utz et al., 1994; см. также раздел 4.1) или не может доказать это со статистически значимой достоверностью (Meilahn et al., 1998); кроме того, и, пожалуй, это главное, 16 α -гидроксистерон и эстриол (16 α -гидроксистеродиол) при проверке, в том числе на модели индукции опухолей почек у хомячков, оказываются очень слабыми канцерогенами (Zhu, Conney, 1998). Между тем особенности метаболизма эстрогенов таковы (рис. 5), что чем меньше образуется их 16-гидроксипроизводных, тем выше вероятность формирования 2-гидроксидериватов и увеличения соотношения 2/16 α -гидроксистерон, несмотря на участие различных форм цитохрома P₄₅₀ в этих реакциях (Zhu, Conney, 1998).

Действительно, в то время как в 16 α -гидроксистрировании эстрогена ведущую роль играют НАДФН-зависимые P₄₅₀-цитохромы классов 2C11, 2D и реже 3A4, катализатором гидроксилирования во 2-м положении и образования соответствующих катехолэстрогенов являются главным образом цитохромы P₄₅₀1A1/1A2, а также 3A4 (Zhu, Conney, 1998). Помимо НАДФН-зависимого гидроксилирования, как в печени, так и в целом ряде других тканей 2-гидрокси- и 4-гидроксистерогены (о которых речь пойдет ниже) могут образовываться и под влиянием специализированной пероксидазной системы, зависимой от присутствия в среде органических перекисей (Weisz, 1991; Коваленко и др., 1997). Особенно много 2-гидроксистерона и 2-гидроксистеродиола образуется в печени, плаценте и головном мозгу, причем для этого процесса характерны очень большие, иногда доходящие до 20—30 раз, индивидуальные (person-to-person) различия активности соответствующих ферментов. Существенно и то, что, несмотря на активное 2-гидроксистрирование, концентрация 2-гидроксистерогенов в тканях, крови и моче весьма мала прежде всего из-за их вовлечения в последующие метаболические реакции, включая 2-метоксилирование (Zhu, Conney, 1998; рис. 5). Поэтому несмотря на то, что одни исследователи связывают увеличение соотношения 2-гидроксистерогены/4-гидроксистерогены в моче у женщин с высокой вероятностью риска развития рака молочной железы (Adlercreutz et al., 1994), а другие, используя особый статистический подход, также указывают на преимущественную значимость 2-гидроксистрирования в создании предрасположенности к тому же заболеванию (Lemon et al., 1992), непосредственная роль 2-гидроксидериватов эстрогенов как индукторов канцерогенеза целым рядом исследователей ставится под сомнение (Yager, Liehr, 1996; Zhu, Conney, 1998).

Такому заключению способствуют и некоторые собственные свойства 2-гидроксистерогенов. Помимо интенсивного метаболического клиренса к числу этих свойств относятся слабое связывание с классическими рецепторами эстридиола, очень умеренная эстрогенная активность и опять-таки (подобно 16 α -гидроксистерону) практически полное отсутствие способности вызывать опухоли при использовании распространенных эстрогензависимых

экспериментальных моделей (Bradlow et al., 1996; Yager, Liehr, 1996; Коваленко и др., 1997). Тем не менее вовлечение 2-гидроксипроизводных в процесс т. н. метаболической активации эстрогенов (metabolic redox cycling, — Liehr, 1994) делает их важным звеном в цепи реакций, приводящих к гормониндуцированному повреждению ДНК как к существенному элементу гормонального канцерогенеза. Однако, прежде чем рассмотреть эти реакции и вопрос об упомянутом метаболическом цикле, следует отметить, что отношение к соединениям, возникающим при метаболизме эстрогенов, разнится весьма кардинально: одни исследователи склонны относить их к побочным и, скорее всего, малозначимым продуктам, представленным в малых концентрациях (Li, Li, 1990), другие полагают, что существование этих метаболитов важно уже потому, что их эффект может отличаться от такового «эстрогенов-родителей» и усиливаться (амплифицироваться) благодаря их собственным уникальным свойствам (Weisz, 1991; Zhu, Conney, 1998). При этом особого внимания заслуживают 4-гидроксиэстрогены. Особенности действия этих дериватов как подтверждают последнее заключение, так и имеют непосредственное отношение к оценке механизмов эстрогениндуцированного канцерогенеза.

Образование катехолэстрогенов с гидроксилем в 4-м положении катализируется несколькими цитохромами P₄₅₀, среди которых превалирует цитохром 1B1; в этом процессе могут участвовать, кроме того, цитохромы 1A2 и 2B1/2, а также представители семейства 3A (Zhu, Conney, 1998). В некоторых органах (матке мышей, почках хомячков, гипофизе крыс) активность 4-гидроксилазы, как правило, выше, чем активность 2-гидроксилазы, и именно в этих органах можно индуцировать новообразования с помощью эстрогенов. У людей в тканях миом и опухолей молочной железы активность 4-гидроксилазы находится на более высоком уровне, чем в соответствующих нормальных тканях, хотя доказать, что такая особенность свойственна именно злокачественным ново-

Таблица 4

Активность 4- и 2-гидроксилазы эстрадиола в новообразованиях молочной железы и матки (по: Liehr et al., 1995; Liehr, Ricci, 1996)

Ткань	Активность 4-ОН-Е2 (пМ/мг белка в 1 мин)	Активность 2-ОН-Е2 (пМ/мг белка в 1 мин)
Миометрий	0.08 ± 0.08	0.03 ± 0.02
Миома	0.33 ± 0.26*	0.04 ± 0.03
Нормальная ткань молочной железы	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01
Фиброаденома молочной железы	0.07 ± 0.02**	0.02 ± 0.01
Аденокарцинома молочной железы	0.065 ± 0.03**	0.02 ± 0.02

* Отличие от ткани миометрия достоверно ($p < 0.02$).

** Отличие от нормальной ткани молочной железы достоверно ($p < 0.05$).

образованиям по сравнению с доброкачественными, не удалось (Liehr et al., 1995; Liehr, Ricci, 1996; табл. 4). Для 4-гидроксильированных производных эстрогенов характерна значительно меньшая скорость клиренса, чем для 2-гидроксильированных производных, т. е. первые выводятся медленнее и могут оказывать свой биологический эффект дольше, что в совокупности с их более высокой тканевой концентрацией (в отличие от меньшей экскреции с мочой) приводит к интенсивной стимуляции эстрогенных рецепторов. Действительно, 4-гидроксиэстрадиол лишь в 2 раза слабее, чем сам эстрадиол, связывается с рецепторами последнего и обладает аналогичной эстрадиолу утеротропной активностью (Коваленко и др., 1997; Zhu, Conney, 1998). Необходимо отметить, что при этом 4-гидроксиэстрадиол в существенной степени стимулирует пролиферацию в проксимальных канальцах почек и одновременно является мощным канцерогеном в многократно упоминавшейся «хомячковой» модели (Li et al., 1995). Казалось бы, что это, во-первых, противоречит представлению о возможном существовании «ножниц» между эстрогенной и канцерогенной активностью (см. выше), а во-вторых, вроде бы свидетельствует о роли усиленного клеточного размножения в гормональном канцерогенезе. Тем не менее и сами 4-гидроксипроизводные эстрогенов, и, главное, некоторые их метаболиты обладают выраженной генотоксичностью, что позволяет вернуться к вопросу о метаболической активации эстрогенов и о ее значении применительно к обсуждаемым проблемам.

Следует отметить, что вопрос о существовании эстрогенного метаболического цикла исходно был поднят в отношении стильбеновых, а не природных эстрогенов (обзор этих исследований см., в частности: Metzler, 1979; Liehr, 1994). При этом, несмотря на существующие до последнего времени разногласия (Cunningham et al., 1996), формирующимся метаболитам диэтилстильбэстрола приписывались и приписываются генотоксические свойства, т. е. способность повреждать ДНК, в частности путем ковалентного взаимодействия с ней и образования аддуктов. Действительно, как было показано, диэтилстильбэстрол в почках хомячков (но не в их печени, поскольку в последней эстрогениндуцированные опухоли у животных данного вида не возникают) увеличивал содержание 8-гидроксидезоксигуанозина (как продукта реакции гуаниновых оснований ДНК с гидроксильными радикалами) и индуцировал формирование ДНК-аддуктов. 17 β -эстрадиол также вызывал образование соответствующих аддуктов в ткани почек хомячков и, не оказывая влияния на активность 2- и 4-гидроксиклаз эстрогенов, повышал в ней концентрацию супероксида. Наконец, и 17 β -эстрадиол, и 4-гидроксиэстрадиол даже при однократном введении индуцировали в той же ткани уже через 2 нед увеличение числа однопочечных разрывов ДНК (Liehr et al., 1986; Liehr, 1994; Yager, Liehr, 1996).

Интересно, что в работах, выполненных в целях поиска аддуктов ДНК с помощью т. н. ^{32}P -постмечения, было обнаружено существенное сходство в расположении и интенсивности сигнала аддуктов, индуцированных как диэтилстильбэстролом, так и 17β -эстрадиолом, несмотря на существенную разницу в химической структуре самих этих эстрогенов (Liehr et al., 1986). Естественно, это наталкивало на мысль о сходстве каких-то промежуточных продуктов, возникающих при введении в организм и стильбеновых и природных эстрогенов. На возможное существование подобного «единого передаточного механизма» указывают еще несколько моментов. Кратко здесь можно отметить следующее: число опухолей в почках хомячков возрастает при одновременном введении эстрогенов с солями двухвалентного железа (которое посредством реакции Фентона способствует образованию гидроксильных радикалов); сами эстрогены ускоряют в ткани почек формирование липоперекисей и стимулированных последними аддуктов ДНК с малоновым альдегидом; наконец, большая часть этих процессов и реакций ослабляется в присутствии антиоксидантов — аскорбиновой кислоты и β -нафтолфлавона, под влиянием которых предотвращается и образование генотоксических продуктов, и повреждение ДНК (Liehr et al., 1986; Liehr, 1997). Необходимо, правда, подчеркнуть, что, по имеющимся данным, эстрогены и некоторые их производные могут обладать и прооксидантными и антиоксидантными свойствами и что выбор «прооксидантного пути» определяется двумя основными параметрами: концентрацией эстрогенов и их способностью вовлекаться в реакции уже упоминавшегося метаболического цикла (metabolic redox cycling) (Liehr, 1994, 1997; Yager, Liehr, 1996).

Основная схема этого цикла, которая предлагалась вначале для стильбеновых, а затем по мере накопления данных и для природных эстрогенов, сводится к следующему (рис. 6). В ткани-мишени эстрадиол превращается в катехолэстрогены (т. е. в 2- или 4-гидроксизэстрадиол). Последние в присутствии липидных перекисей вовлекаются в процесс образования семихинонов и хинонов, который катализируется семейством цитохромов $\text{P}_{450}1\text{A}$. Хиноны могут быть восстановлены (благодаря чему и возник термин «восстано-

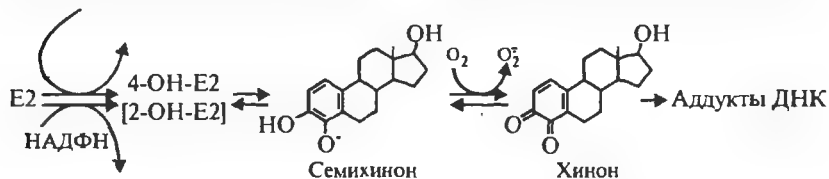


Рис. 6. Цикл метаболической активации эстрогенов и повреждение ДНК (по: Yager, Liehr, 1996; Liehr, 1997).

E2 — эстрадиол; 4-OH-E2 и 2-OH-E2 — соответственно 4- и 2-гидроксизэстрадиол. Остальные обозначения см. в тексте.

вительный цикл» — redox cycling) в семихиноны под влиянием НАДФН-зависимой P_{450} -редуктазы или вновь в катехолэстрогены под воздействием НАДФН-зависимой хинон-редуктазы. Семихиноны способны взаимодействовать с молекулярным кислородом, образуя супероксидные радикалы, которые, в свою очередь, восстанавливаются в перекись водорода. Перекись водорода далее в присутствии ионов железа редуцируется в гидроксильные радикалы, которые инициируют цикл образования липоперекисей. В итоге ДНК может быть подвергнута ковалентной модификации продуктами альдегидной обработки липоперекисей, гидроксильными радикалами или в результате связывания с хинонами (Liehr 1997). Скептики, которых насчитывается не мало, возражают не столько против самой этой схемы, сколько указывают на два «итоговых» обстоятельства: тканевая концентрация обсуждаемых эстрогенных метаболитов невелика, а их мутагенность в стандартных тестах (типа бактериального теста Эймса) не выявляется совсем или весьма незначительна (Li, Li, 1990; Li et al., 1995). Перечисленные аргументы несомненно серьезны, но не абсолютны, во-первых, потому, что не следует ставить знака равенства между мутагенностью и генотоксичностью (см. гл. 1), и, во-вторых, потому, что свойства отдельных эстрогенных дериватов и их метаболитов могут между собой существенно различаться. На это уже указывалось выше: достаточно сравнить, например, особенности метаболического клиренса, гормональной и канцерогенной активности 2- и 4-катехолэстрогенов. Превалирующая роль 4-гидроксипроизводных эстрогенов по сравнению с их 2-гидроксипроизводными подтверждается и другими данными, полученными относительно недавно.

Наряду с тем что, как уже отмечалось ранее, активность 4-гидроксилазы эстрогенов более высока в органах, в которых эстрогены способны индуцировать новообразования, и что этот фермент относится к классу 1В1 цитохромов P_{450} (Spink et al., 1998; Zhu, Coppey, 1998), было показано, что последствия взаимодействия с ДНК хинонов, образующихся из 4- и 2-катехолэстрогенов, существенно различаются. Дериваты 2-катехолэстрогенов, или т.н. 2,3-хиноны, образуют с ДНК стабильные аддукты, которые обычно выявляются с помощью упоминавшегося ^{32}P -постмечения и сохраняются в молекуле ДНК до тех пор, пока повреждения не будут репарированы. Напротив, производные 4-катехолэстрогенов, или т.н. 3,4-хиноны, образуют с ДНК депурирующие аддукты. Они выявляются методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии, высвобождаются из ДНК при расщеплении связи между пуриновым (чаще гуаниновым, а также адениновым) основанием и дезоксирибозой, оставляют после себя беспуриновые нерепарируемые участки и способствуют тем самым «закреплению» генотоксического повреждения (Cavalieri et al., 1997; рис. 7). Хотя эстрон-3,4-хинон при введении извне не вызывал развития опухолей в

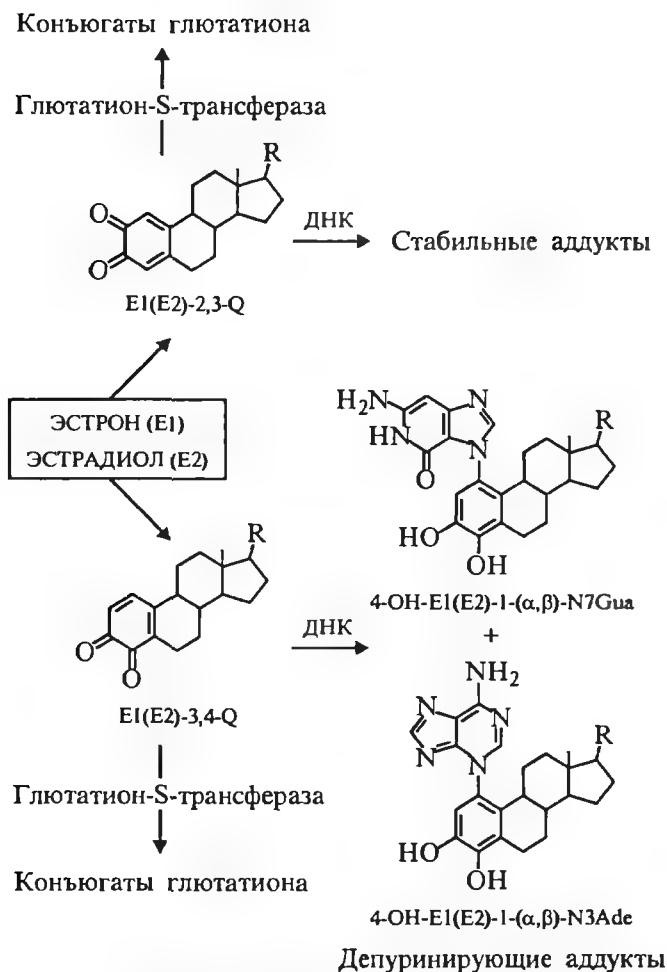


Рис. 7. Типы аддуктов ДНК, возникающих из различных катехолэстроген-хинонов (по: Cavalieri et al., 1997).

молочных желез крыс, он индуцировал новообразования печени у мышей линии B6C3F₁; полагают, что оптимальная модель для тестирования канцерогенных свойств 3,4-хинонов эстрогенов пока не найдена. Помимо этого, тканевое содержание депуринирующих аддуктов значительно выше, чем концентрация стабильных аддуктов, и образование первых при введении 4-гидроксиэстрадиола в 4 раза выше, чем при введении 4-гидроксиэстрона (Cavalieri et al., 1997). В отношении 4-гидроксилаз эстрогенов еще следует добавить, что при оценке по экспрессии мРНК цитохрома P₄₅₀ 1B1 в эндометрии и молочной железе данный фермент выявляется пре-

имущественно в стромальных клеточных элементах, а не в эпителиальных, дополнительно свидетельствуя о важности межклеточных взаимоотношений в нормальных и трансформированных тканях (Zhu, Conney, 1998). В то же время значимых сведений об эндогенных (в отличие от экзогенных, см. гл. 5) регуляторах активности как 4-гидроксилаз, так и ферментов, участвующих в образовании эстроген-3,4-хинонов, пока не представлено.

Важно, что хиноны катехолэстрогенов могут при участии глутатионтрансферазы конъюгироваться с глутатионом (рис. 7), благодаря чему, как полагают, частично предотвращается их генотоксический и канцерогенный эффект. Упомянутые конъюгаты глутатиона катаболизируют затем в конъюгаты цистеина и N-ацетилцистеина, что в совокупности предлагается рассматривать как важнейший путь детоксификации (обезвреживания) катехолэстроген-хинонов (Cao et al., 1998). При этом существенно, что сам N-ацетилцистеин относится к группе соединений, обладающих антиоксидантным, антимутагенным и антиканцерогенным эффектом (см.: Остроумова и др., 1994). Способ инактивации метаболизма катехолэстрогенов — конъюгирование их хинонов с глутатионом или смена гидроксила во 2-м или 4-м положении на метоксирадикал — определяется, по некоторым наблюдениям, присутствием и концентрацией в среде аскорбата, поскольку последний способствует метоксилированию (Zhu, Conney, 1998; см. также гл. 8).

Уже упоминавшееся выше метоксилирование катехолэстрогенов катализируется ферментом катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ), который также обеспечивает реакцию метоксилирования катехоламинов и других катехолов (Ball, Knuppen, 1990). Активность КОМТ достаточно высока в эритроцитах, печени, а также в почках, эндометрии, молочной железе и в некоторых других органах и тканях, причем в цитозоле она, как правило, выше, чем в мембранной фракции. В матке, почках и гипофизе высоко и содержание катехоламинов, что оказывает влияние на интенсивность инактивации катехолэстрогенов (см. ниже). Отмечается выраженная индивидуальная вариабельность КОМТ на уровне как активности фермента, так и особенностей экспрессии его гена, что, как полагают, может рассматриваться в качестве одного из факторов риска развития эстрогензависимых опухолей (см. гл. 4). В отличие от гидрокселированных водорастворимых производных эстрогенов метоксидериваты, образующиеся под влиянием КОМТ, как правило, липофильны (Zhu, Conney, 1998). Интерес к метоксиэстрогенам и соответственно к КОМТ в еще большей степени возрос, когда выяснилось, что 2-метоксиэстрадиол обладает противоопухолевой активностью (см. гл. 8). При этом, по нашим данным, полученным совместно с проф. Адлеркрейтцем (H. Adlercreutz, Финляндия), у некурящих менопаузальных женщин экскреция 2-метоксиэстрадиола с мочой находится на более низком уровне, чем выведение 2-метоксиэстрогена (который противоопухолевой ак-

Таблица 5

Экскреция катехолэстрогенов и метоксиэстрогенов с мочой ($M \pm m$) у менопаузальных женщин (Берштейн и др., 1999а)

Фракция	Величина экскреции (нМ/24 ч)	Отношение фракций	Величина отношения (усл. ед.)
(E1)	9.70 ± 2.72	2-OH-E1/E1	0.95 ± 0.13
2-OH-E1	8.88 ± 3.89	2-OH-E2/E2	0.69 ± 0.08
2-OH-E2	2.19 ± 0.66	4-OH-E1/E1	0.33 ± 0.08
4-OH-E1	2.29 ± 0.40	2-OH-E1/4-OH-E1	3.91 ± 0.80
4-OH-E2	0.07 ± 0.02	2-MO-E1/2-OH-E1	0.37 ± 0.07
2-MO-E1	2.49 ± 0.50		
2-MO-E2	0.37 ± 0.08		

Примечание. E1 — эстрон, E2 — эстрадиол, OH — гидроксидериват, MO — метоксидериват.

тивностью не обладает). Экскреция последнего сравнима с экскрецией 2-гидроксиэстрадиола и 4-гидроксиэстрона, но существенно ниже, чем таковая 2-гидроксиэстрона, что отражается на величине соотношений между некоторыми эстрогенными фракциями (табл. 5).

Помимо количественных особенностей важную роль играет и то обстоятельство, что катехоламины и катехолэстрогены являются не только субстратами для КОМТ, но и регуляторами метоксилирования путем своеобразного «взаимоперекрещивания». В частности, и 2- и 4-гидроксиэстрогены препятствуют метилированию катехоламинов, катехоламины угнетают метоксилирование как 2-, так и 4-катехолэстрогенов, а 2-катехолэстрогены подавляют и метоксилирование 4-гидроксиэстрогенов (см.: Коваленко и др., 1997; Zhu, Conney, 1998; рис. 8). В совокупности это способствует накоплению последних в тканях как источника «генотоксических» хинон-эстрогенов и, как полагают, — самому процессу гормонального канцерогенеза. Соответственно было показано, что флавоно-

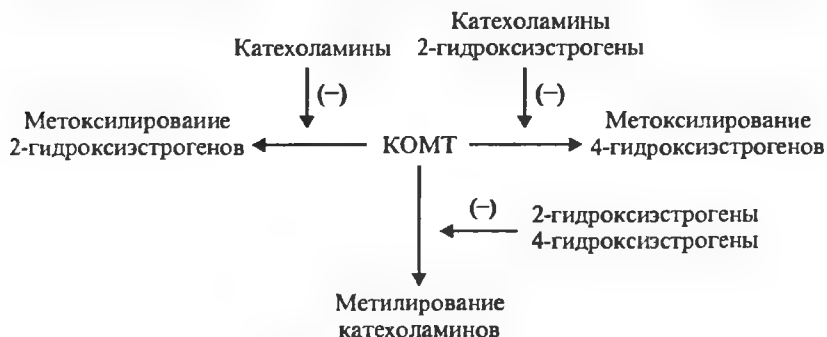


Рис. 8. Участие катехолэстрогенов и катехоламинов в регуляции активности катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ).

Знак (-) — угнетение соответствующей реакции.

ид кверцетин вызывает преимущественное увеличение концентрации 4-гидроксиэстрадиола в почках хомячков, которым вводились эстрогены, и полученные результаты объяснялись избирательным угнетением активности КОМТ под влиянием этого соединения (Zhu, Liehr, 1996).

Накопление в тканях катехолэстрогенов и их метаболитов, обладающих генотоксическими свойствами, при введении экзогенных эстрогенов — это лишь одна сторона вопроса. Не меньшее значение имеет повышение внутритканевой концентрации упомянутых метаболитов за счет эндогенных, присущих самому организму, процессов т. н. периферического, или внегонадного, эстрогенообразования. Частично эти вопросы рассмотрены нами ранее (Берштейн, 1998а). Здесь хотелось бы отметить, что некоторым тканям организма (например, клеточным элементам молочной железы) способность к эстрогенообразованию присуща изначально, а другие (в частности, эндометрий) приобретают ее в процессе малигнизации, что может иметь отношение и к особенностям гормонального канцерогенеза в соответствующих тканевых субстратах (Берштейн, 1998а; Santen, 1998). У мышей, трансгенных по гену ароматазы (эстрогенсинтетазы), гиперэкспрессия этого гена, приводящая к интенсивному локальному эстрогенообразованию, отмечалась лишь в молочных железах. В отличие от контрольных животных у таких мышей достаточно рано выявлялись пренеопластические изменения в эпителии молочных желез, развитие которых мало зависело от гонадных эстрогенов (Tekmal, Durgam, 1997). При этом не исключено, что эстрогены, образующиеся экстрагонадно в непосредственной близости от тканей-мишеней (молочная железа, эндометрий) или в них самих, имеют больше шансов индуцировать генотоксические повреждения, чем эстрогены, циркулирующие в крови (Берштейн, 1997, 1998а; Santen, 1998), чему может способствовать, в частности, сочетанное воздействие внутритканевых эстрогенов и факторов, которые секретируются клетками лимфоцитарно-макрофагальных инфильтратов и генерируют свободнорадикальные реакции (Берштейн и др., 1998а; Mor et al., 1998). Существенным аргументом в пользу таких построений являются недавно полученные данные о синергизме в индукции одонитевых разрывов ДНК под влиянием комбинации катехолэстрогенов и окиси азота, которая способствует превращению последних в эстроген-хиноны, а также образованию пероксинитрита; важно, что уже упоминавшиеся аскорбат и N-ацетилцистеин и на этой модели способны выполнять свою антигенотоксическую функцию (Yoshie, Ohshima, 1998). Однако, по нашим данным, полученным совместно с А. Е. Чернобровкиной, чем больше содержание эстрадиола во внешне нормальном и малигнизированном эндометрии, тем меньше устойчивость к повреждению ДНК в нормальном эндометрии у больных раком тела матки с нижним (гиноидным) типом жировотложения, а если топография жира в теле у этой группы онкологических больных тяготеет

к верхнему (андройдиному) типу, то интенсивность расплетения цепи ДНК (базы для последующих ее разрывов) в опухоли прямо пропорциональна содержанию эстрадиола лишь в самой опухолевой ткани. Таким образом, частота и зона выявления индуцированных в результате избыточной локальной продукции эстрогенов генотоксических повреждений или предрасположенность к ним могут модифицироваться под влиянием некоторых особенностей организма, о которых более подробно будет говориться в гл. 3.

Помимо модифицирующего влияния этих факторов несомненное значение для типа ответа на избыточную гормональную стимуляцию имеют свойства самой ткани-мишени, ее гормоночувствительность (см. гл. 6) и взаимодействие с сигналами, поступающими в организм извне (см. гл. 5). Все это — важные условия выбора типа гормонального канцерогенеза, который, как следует из вышеизложенного (и уже было обсуждено нами ранее, — см.: Берштейн, 1995а, 1997), может быть сведен к двум основным вариантам: промоторному (физиологическому) и генотоксическому, причем их основные элементы — стимуляция пролиферации и генотоксическое повреждение под влиянием гормона, вероятно, способны комбинироваться между собой (Shimomura et al., 1992). Есть основания полагать, что в процессе гормонального канцерогенеза, реализующегося по генотоксическому варианту (в изложенном его понимании), возникают опухоли менее благоприятные в клиническом отношении, чем в ситуации, когда гормоны преимущественно усиливают клеточное деление (см. гл. 6). Помимо того что еще предстоит продолжить работу по выяснению реальных клинических эквивалентов упомянутых вариантов гормонального канцерогенеза (см. также гл. 7), важно установить, может ли генотоксический тип возникать *de novo*, или он следует за обязательным гормониндуцированным промоторным вариантом, и обратим ли он в феноменологическом смысле. Наконец, немаловажное значение имеет вопрос о том, каковы особенности гормонального канцерогенеза, когда речь идет не только об эстрогенах.

2.3. Неэстрогены

Из вышеприведенных материалов следует, что немалое число белковых и полипептидных гормонов (прежде всего гипофизарных) могут быть вовлечены в процесс, который, как уже было отмечено выше, получил наименование «усиленной гормональной стимуляции». Помимо пролактина (значение которого как фактора повышенного онкологического риска уточняется достаточно медленно, — см., например: Hankinson et al., 1999) это в первую очередь касается гонадотропинов и тиреотропного гормона, в отношении которых получены соответствующие и экспериментальные и клинические данные (см. гл. 1, 3, 7). Избыточная секреция этих гормонов

нередко есть отражение уже упоминавшегося «гормонального дисбаланса», возникающего в результате полного или частичного удаления соответствующего периферического эндокринного органа (гонад или щитовидной железы), но, что важнее, она может являться и следствием закономерных возрастных изменений (см. гл. 3). Ткань-мишень (эпителий яичников или щитовидной железы), получая в этих условиях дополнительный гормональный сигнал, может интенсивнее, чем обычно, пролиферировать, что, как предполагается, и способствует развитию новообразований (Дильман, 1983; Risch, 1998). Применительно к раку яичников такая точка зрения подтверждается, в частности, тем, что длительный прием пероральных стероидных контрацептивов, которые обладают антигонадотропным действием, существенно снижает риск возникновения данной злокачественной опухоли (см.: Risch, 1998), хотя механизмы противоопухолевого эффекта, связанного с подавлением секреции гонадотропинов, могут быть совершенно различными.

Не входя более подробно в некоторые особенности гормонального канцерогенеза в упомянутых органах (см. гл. 7), представляется возможным изложить следующую точку зрения на происходящие события. При объяснении механизма развития экспериментальных опухолей яичников по модели Бискиндов (Biskind, Biskind, 1944, — см. разд. 2.2) было высказано предположение, что на определенном этапе остаток яичника, пересаженного в селезенку, начинает продуцировать все больше эстрогенов, следствием чего является повреждение клеточного генома и развитие новообразований (Уколова, 1972). Хотя в отношении причин развития рака яичника у человека приоритет обычно отдается другим гормональным факторам (в частности, гонадотропинам и, возможно, андрогенам, — см.: Risch, 1998; гл. 7), относительно недавно появились исследования, показывающие как значение эстрогенов секретруемых доминантными (овуляторными) фолликулами (Emons, Schulz, 1996), так и то, что эффект пероральных контрацептивов частично объясняется угнетением продукции эндогенного эстрадиола (Killick et al., 1987). Если эстрогены, продуцируемые локально, действительно играют ту роль, которая им приписывается, то в условиях избыточной гонадотропной стимуляции они могут достаточно активно превращаться в катехолэстрогены с вовлечением последних в описанный ранее и порождающий генотоксиканты цикл «метаболической активации». Далее, уже применительно к раку щитовидной железы необходимо подчеркнуть, что на протяжении ряда лет один из тиреоидных гормонов — трийодтиронин — привлекает внимание своей необычной функцией в процессе blastomagenesis, на определенном этапе обозначенной как permissiveness и позволившей допустить, что в отличие от ряда других гормонов трийодтиронин влияет на процесс инициации, а не промоции (Leuthauser, Guernsey, 1987). Этот его эффект был изучен наиболее подробно на модели трансформации фиброблас-

тов линий 10T1/2 NIN/3T3 и NRK и рассматривался как пример сочетания генотоксических и негенотоксических механизмов в отношении влияния гормонов на канцерогенез. Соответственно если подобные свойства трийодтиронина проявляются локально (по ауто- или паракринной схеме) при избыточной стимуляции щитовидной железы тиреотропином (см. выше), то они должны приниматься во внимание и при объяснении механизма возникновения новообразования этого органа. Таким образом, не исключено, что проканцерогенный эффект некоторых пептидных тропных гормонов реализуется при посреднической роли контролируемых ими периферических гормонов, обладающих в отличие от упомянутых гормональных стимуляторов способностью тем или иным образом повреждать ДНК, «дополняя» уже имеющуюся усиленную пролиферацию.

В свою очередь, медиаторные факторы пептидной природы могут опосредовать влияние других гормонов как гипофизарного, так и внегипофизарного происхождения. Так, посредником действия гормона роста на многие ткани (отражением blastomagenного эффекта которого считаются увеличение частоты злокачественных опухолей у больных, страдающих акромегалией, лейкозы у детей, получавших соматотропин, а также некоторые клинические и экспериментальные наблюдения, — Lupulescu, 1996) является инсулиноподобный фактор роста (ИПФР-I), ранее даже называвшийся соматомедином. Ныне понятно, что его функции значительно многообразнее и шире, чем только звена в передаче ростового сигнала, и в подтверждение этого и ИПФР-I, и ИПФР-II экспрессируются практически во всех известных тканях. Оба варианта ИПФР обладают различным сродством к трем рецепторам: ИПФР-I, ИПФР-II и (в меньшей степени) к рецептору инсулина, а также к специальным ИПФР-связывающим белкам, число которых уже доходит до 6. В этой своеобразной «буферной» системе (ИПФР/ИПФР-связывающие белки) особое внимание уделяется связывающему белку-3.

Оказалось, в частности, что он разрушается некоторыми сериновыми протеазами, среди которых выделяются простатспецифический антиген, относящийся к группе калликреинов (Cohen et al., 1994; Зезеров, Северин, 1999; см. также гл. 7), и ингибитор-1 активатора плазминогена (урокиназы), который имеет также отношение к фибринолизу, взаимодействию нормальных и трансформированных клеток с подложкой, инвазии, метастазированию и т. д. и секретируется не только эпителиальными клетками, но и жировой тканью (Alessi et al., 1997), что существенно повышает значимость этих наблюдений и для проблемы «ожирение и инсулинорезистентность/злокачественные опухоли» (см. гл. 3 и 7). В то же время индукция ИПФР-связывающего белка-3 реализуется под влиянием «дикого» (нормального), но не «мутантного» варианта гена-супрессора p53 (Buckbinder et al., 1995; гл. 5), а ИПФР-связывающего белка-1 в эндометрии — под воздействием прогес-

тинов (Rutanen et al., 1994), что в совокупности при повышении активности сериновых протеаз, инактивации нормального p53 и дефиците прогестинов (в случае эндометрия) создает условия для избыточного влияния ИПФР-I на ткани-мишени. Неудивительно поэтому, что высказывается мнение, подтверждаемое в том числе проспективными наблюдениями, что усиление продукции ИПФР-I — один из ключевых факторов риска развития рака молочной и предстательной желез, толстой кишки, эндометрия, легких и т. д. (Burroughs et al., 1999). Рецептор ИПФР-I считается крайне важным для обеспечения клеточного деления, и его усиленная экспрессия, как полагают, вовлечена в процесс неопластической трансформации (Blakesley et al., 1997). Цитоплазматические тирозиновые киназы рецепторов и ИПФР-I, и эпидермального фактора роста (ЭФР), и ряда других родственных ростовых факторов являются неперенным элементом сложных внутриклеточных каскадов, число и взаимосвязь звеньев в которых подвергаются все большей детализации и повреждение которых так или иначе связано с механизмом канцерогенеза (Klapper et al., 2000; см. также разд. 1.1).

Один из лигандов рецептора ЭФР — трансформирующий фактор роста- α (ТФР- α), которому ранее (в соответствии с его до сих пор сохранившимся названием) приписывалась особая функция в процессе опухолевой инициации и промоции, обладает наряду с широким набором иных качеств способностью быть эстромедином, т. е. выполнять роль посредника эффекта эстрадиола. Эти его особенности реализуются прежде всего в клетках и клеточных линиях, содержащих эстрогенные рецепторы (Lippman, Dickson, 1989). Тем не менее до последнего времени продолжается дискуссия о том, отражает ли продукция этого и других эстромединов их свойство опосредовать митогенный эффект эстрогенов, или она является показателем чувствительности нормальных и опухолевых тканей к воздействию этих гормонов (см. гл. 6). Сейчас уже мало кто сомневается в роли пептидных факторов роста как самостоятельных сигналов, стимулирующих или ингибирующих клеточное деление, а также в способности трансформированных клеток к продукции этих факторов, в частности в целях аутокринной и паракринной регуляции, «компенсирующей возможный недостаток чувствительности к экзогенным активаторам размножения» (Васильев, 1997). В то же время ряд наблюдений показывают, что своеобразный контакт и перекрест (cross-talk) пептидзависимых и стероидзависимых механизмов контроля тканей репродуктивной системы реализуются на самых различных уровнях. Так, у мышей, лишенных (подвергнутых «нокауту») гена рецептора ИПФР-I, отмечаются атрезия яичников и уменьшение массы матки. Напротив, введение эстрадиола половозрелым овариэктомированным крысам индуцирует в их матке многократное усиление экспрессии ИПФР-I, ЭФР и их рецепторов, сами ИПФР-I и ЭФР в аналогичных усло-

виях воспроизводят в матке многие эффекты эстрогенов (Murphy, 1998), а упоминавшийся ИПФР-связывающий белок-3 блокирует (очевидно, опосредованно) стимулирующее влияние эстрогенов на пролиферацию эпителия молочных желез (Pratt, Pollak, 1994). В совокупности все это может иметь значение для понимания не только особенностей регуляции нормальных тканей, чувствительных к гормональному эффекту пептидов и стероидов, но и к некоторым аспектам канцерогенеза, индуцированного в них гормонами.

Надо отметить, что многолетняя привычка искать в гормональном канцерогенезе прежде всего «стероидное (эстрогенное) начало» отчасти сказалась и на особенностях анализа проблемы рака толстой кишки (см. гл. 7). Между тем определенные изменения в состоянии энтериновой (кишечной гормональной) системы и в продукции соответствующих гормонов, к которым чувствителен колоректальный эпителий, могут создавать условия, способствующие повышению риска развития в нем злокачественных новообразований. В частности, по полученным нами данным, если в крови здоровых людей средняя концентрация гастрина составила 77.7 ± 3.5 пг/мл, то для почти половины больных колоректальным раком было характерно превышение этого уровня, причем у 35 % из них концентрация гастрина превосходила 100 пг/мл (Халтурин и др., 1997; табл. 6). Априори можно предположить, что, будучи для толстой кишки трофическим гормоном, гастрин должен действовать на эту ткань, преимущественно стимулируя в ней клеточное размножение. Такой точки зрения и придерживаются некоторые исследователи, полагая, что аналогичным является «способ вовлечения» гастрина в процесс опухолевого роста не только в эпителии толстой кишки, но и в энтерохромаффиноподобных клетках (Waldum et al., 1998).

В проводившейся нами работе изучалось общее количество и распределение клеток эпителия макроскопически неизменной слизистой оболочки толстой кишки в зависимости от уровня гастрина в крови и величины некоторых других гормонально-метаболических параметров у больных колоректальным раком и полипами толстой кишки. Как оказалось, концентрация гастрина в крови действительно прямо пропорционально коррелирует с общим ко-

Таблица 6

Уровень гастрина (пг/мл, $M \pm m$) в крови больных колоректальным раком

Локализация опухоли	Все больные	Мужчины	Женщины
Ободочная кишка	$160 \pm 6^* (49)^{**}$	$151 \pm 14^* (14)$	$167 \pm 8^* (35)$
Прямая кишка	$127 \pm 4^* (63)$	$97 \pm 3 (24)$	$145 \pm 6^* (39)$
Все случаи	$147 \pm 2^* (112)$	$117 \pm 4^* (38)$	$156 \pm ^* (74)$

* Отличие от соответствующей по возрасту и полу группы здоровых людей достоверно ($p < 0.05$).

** В скобках — число наблюдений.

личеством ДНК-синтезирующих клеток, оценивавшихся по включению в них тимидина, однако практически не связана с распределением подобных клеток вдоль оси крипт и с подъемом к их устью, что обычно рассматривается как важный показатель расширения площади пролиферативного пула. Напротив, факторы, характеризующие состояние жирового обмена (в первую очередь избыток массы тела и связанная с ним гиперинсулинемия), оказались позитивно связаны именно с перемещением клеток вверх по крипте (Сурков и др., 1996), что, очевидно, свидетельствует об их существенной роли в создании очагов гиперпролиферации в некоторых отделах толстой кишки. Хотя основная функция инсулина в отличие от ИПФР-I и ИПФР-II сводится к регуляции метаболических процессов, некоторые особенности передачи сигнала от инсулина и ИПФР внутрь клетки сближают эти пептиды (равно как и степень их вовлеченности в процесс опухолевого роста). Реализуя свое действие на транспорт глюкозы посредством фосфатидилинозитол-3-киназы, а на стероидогенез — через инозитолгликаны, инсулин действует на синтез ДНК, вовлекая рецепторную тирозинкиназу, способные к фосфорилированию специальные белковые субстраты, G-белок p21Ras и МАП-киназу (Poretzky et al., 1999). При этом один из трансдукторных (сигнальных) инсулиновых белков — т. н. субстрат 1 инсулинового рецептора — гиперэкспрессируется уже на очень ранних этапах гепато-канцерогенеза, способствуя его дальнейшему прогрессированию (Nehbrass et al., 1998). Несмотря на практически полное отсутствие в литературе сведений о возможной связи факторов пептидной природы с генотоксическим вариантом гормонального канцерогенеза, такая точка зрения косвенно подтверждается некоторыми наблюдениями. Так, для целого ряда пептидных гормонов выявлены не только мембранные, но и ядерные рецепторы, соотношение которых меняется в пользу последних в некоторых пренеопластических и опухолевых клетках (см.: Дильман и др., 1990. С. 46—47) и которые могут обеспечивать передачу как эндокринного, так и внутритканевого, аутокринно/паракринного сигнала.

По нашим данным, полученным совместно с А. Е. Чернобровкиной, Ю. О. Квачевской, О. Ф. Чепиком и В. Б. Гамаюновой (см. выше), содержание эстрадиола в опухолях эндометрия позитивно коррелировало с расплетением (предрасположенностью к повреждению) в них ДНК преимущественно у больных с верхним (андройдным) типом жирового обмена. Аналогично само это повреждение и/или число патологических митозов в опухоли было тем больше, чем выше были соотношение «окружность талии/окружность бедер» (свидетельствующее об инсулинорезистентности) или уровень реактивной гиперинсулинемии после глюкозной нагрузки. Косвенность этих данных объясняется тем, что, с одной стороны, в качестве критерия для оценки, очевидно, должны быть использованы более четкие показатели генотоксичности (хотя — в отли-

чие от эстрогенов и некоторых других стероидов — пока не найдены аддукты пептидных гормонов или их дериватов с ДНК), а с другой стороны, тем, что все перечисленные проявления повреждения могут быть следствием также уже кратко отмечавшейся ранее модифицирующей роли организма и систем его регуляции (примером чего служит ряд материалов, представленных в гл. 3).

Прежде чем перейти к следующей главе, представляется целесообразным дополнить обсуждение особенностей гормонального канцерогенеза, которое завершало разд. 2.2, еще несколькими моментами, важными как для предыдущего, так и для последующего изложения. В частности, данный тип канцерогенеза, как полагают, отличается заметной тканеспецифичностью (по отношению к гормону-индуктору), нуждается в длительно поддерживаемом состоянии стимуляции ткани-мишени (что существенно и для промоторного и для генотоксического типа), характеризуется более высоким уровнем обратимости (что — в отношении, например, эффекта эстрогензаместительной терапии после ее отмены — вызывает определенные споры, — см. гл. 5), длительностью «латентного» периода (Moolgavkar, 1986; Li et al., 1995) и значимой степенью зависимости от внеклеточных регуляторов — будь то факторы организма, включая возраст (см. гл. 3), или не менее важные факторы окружающей среды (см. гл. 5).

Глава 3. РАННИЙ ОНТОГЕНЕЗ И СТАРЕНИЕ. ВОЗРАСТНЫЕ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ КАК «CONDITIONAL FACTORS» КАНЦЕРОГЕНЕЗА

3.1. Процесс развития и старения: клеточные и/или системные механизмы?

Статистические наблюдения показывают, что вероятность смерти (как следствия предшествующей ей заболеваемости) весьма быстро снижается после рождения, достигая минимума в период, близкий моменту полового созревания, а затем начинает неуклонно расти — в развитых странах практически по экспоненте в возрасте старше 28—30 лет (Hagman, 1991). Отдельные этапы жизни — и те, которые характеризуют период раннего развития и расцвета, и те, которым свойственно угасание функциональной деятельности по многим ее направлениям, проходят в соответствии с определенными закономерностями. Природа последних и механизмы, по которым они осуществляются, — предмет многолетних, а может быть, и многовековых споров. В настоящее время основным предметом этих споров является вопрос о том, подчиняются ли упомянутые закономерности преимущественно каким-либо локальным внутриклеточным сигналам, или регуляция осуществляется на общем (системном, или организменном) уровне.

При всей схоластичности такой постановки проблемы выясняется, что, когда речь идет о возрастных изменениях, и в частности о процессе старения, в действительности имеются сторонники и той и другой точки зрения. «Клеточники», сталкиваясь с тем, что по мере старения происходит накопление соматических мутаций, увеличивается степень модификации и сшивки белков и возрастает риск заболеваемости и смерти, чаще всего ссылаются на роль свободнорадикальных процессов, разнообразных дефектов на уровне хромосом и на возможность существования специальных генов (один из недавних примеров — теломераза и повреждение ее генетического контроля, — Shay, 1999). «Системники» (по самому определению) являются апологетами утверждения, что без закономерных изменений в регуляторных системах организма не было бы ни самого старения, ни связанных с ним болезней, и подтверждают такое заключение (помимо использования традиционных подходов к решению данной проблемы в соответствии с современными требованиями к «высоким технологиям») указанием на существование генов, контролирующих процессы более общего

порядка, например интенсивность метаболизма (Wood, 1998). Логика и огромный фактический материал подсказывают, что многие механизмы возрастных изменений реализуются параллельно друг другу и, следовательно, комбинируются между собой (Гаврилов, Гаврилова, 1991; Kirkwood, Kowald, 1997). В то же время для анализа тех аспектов проблемы гормонального канцерогенеза, которые нами еще практически не затрагивались, наиболее заметными представляются ассоциированные со старением отклонения в состоянии основных систем гомеостатической эндокринной регуляции (Дильман, 1987; см. также разд. 3.3). Однако, следуя естественным хронологическим событиям, рассмотрим сначала вопросы, связывающие гормональный канцерогенез с ранними этапами жизни.

3.2. Пре- и перинатальные события и гормональный канцерогенез

Развивающийся организм характеризуется особой чувствительностью к различным воздействиям. Это проявляется, в частности, наличием критических периодов в эмбриональном и раннем постнатальном развитии, когда воздействие целого ряда химических соединений, прежде всего эстрогенов стилибенового и стероидного ряда, приводит к многообразным функциональным последствиям и — со временем — к индукции новообразований. Следует отметить, что параллельно с накоплением феноменологических сведений постепенно модифицировались и подходы к анализу этого явления, и объяснение механизмов, лежащих в его основе и, безусловно, носящих комплексный характер.

В опытах на грызунах (крысах, мышах, золотистых хомячках) первоначально было установлено, что, подобно неонатальным инъекциям андрогенов, введение эстрогенов на 1—5-й день после рождения приводит к синдрому ановуляции и постоянной течки после достижения животными половой зрелости и к увеличению у них в дальнейшем общей частоты новообразований, особенно опухолей репродуктивных органов и молочной железы (см. обзор: Локтионов, 1985). Поэтому влиянию на дифференцировку гипоталамических центров с дальнейшим нарушением гормонального баланса, угнетению иммунологической реактивности, в первую очередь Т-клеточного иммунитета, и ряду других системных эффектов неонатальной эстрогенизации (как и трансплацентарного воздействия тех же гормонов — см. ниже) справедливо придавалось и придается важное значение при ответе на вопрос, в связи с чем возрастает риск возникновения новообразований в гормонозависимых органах. Определенной базой для понимания механизмов отдаленных последствий изменения состояния регуляторных центров в процессе неонатального гормонального воздействия стало

представление об импринтинге (своеобразном «отпечатке», который возникает в ответ на сигнал, приуроченный к конкретному, как правило очень раннему, сроку постнатального периода). При этом придавалось существенное значение рецепторному аппарату клеток, локализующихся как в различных отделах головного мозга, так и в соответствующих тканях-мишенях на периферии.

Хотя аденокарциномы эндометрия у мышей, трансгенных по рецептору эстрогенов (т.е. избыточно экспрессировавших его) и неонатально получавших диэтилстильбэстрол, действительно развивались чаще (в 73 % случаев), чем у животных «дикий» линии (46 %) (Couse et al., 1997), имеются данные, согласно которым очень незначительное число клеток эндометрия и других отделов репродуктивного тракта содержат эти рецепторы на 1—5-й день после рождения (Newbold et al., 1990), и соответственно гормональной (эстрогенной) активности неонатальных эстрогенов недостаточно, чтобы объяснить их канцерогенность (Barrett, Tsutsui, 1996). Последнее заключение делается несмотря на то, что при перинатальном введении эстрогенов мышам у них имеются признаки ороговения влагалища и гиперплазии эндометрия, а в случае, когда такие животные подвергаются билатеральной овариэктомии в возрасте 17 дней (т.е. до наступления полового созревания), гиперплазия и опухоли эндометрия у них не регистрируются (Newbold et al., 1990). Таким образом, если согласиться с тем, что неонатальное введение эстрогенов не сводится (помимо его упомянутого системного эффекта) только к избыточной гормональной стимуляции и пролиферативному ответу, то очевидно, что либо эстрогены в этот период действуют каким-то особым образом, либо необходимо дополнительное (возможно, гормональное) воздействие, потенцирующее их эффект. Оба эти тезиса в той или иной степени подтверждаются имеющимся экспериментальным материалом.

Специфика неонатальной эстрогенизации состоит, в частности, в том, что если эстрогены вводить не на 1—5-й день после рождения, а начинать это введение позже, то даже при значительно больших дозах гормона (диэтилстильбэстрола) индуцировать аденокарциномы эндометрия у мышей линии CD-1 не удастся (Newbold et al., 1990), равно как у животных данной линии не выявлено и спонтанных новообразований названной локализации. (Следует напомнить, что упомянутый временной интервал соответствует периоду позднего пренатального развития у человека, чем определяется важность анализа и пре- и неонатальных воздействий.) При введении же диэтилстильбэстрола в дозе 2 мкг/день на 1 особь именно на 1—5-й день после рождения у интактных, прошедших период полового созревания мышей к 12 месяцам жизни рак эндометрия обнаруживался в 47, а к 18 месяцам в 90 % всех наблюдений (!) (Newbold et al., 1990). Будучи введенными неонатально, как стильбеновые, так и природные эстрогены индуцируют в матке и влагалище мышей тран-

зиторную экспрессию целой серии эстрогензависимых генов, среди которых есть гены пептидных ростовых факторов, лактоферина, рецепторов прогестерона и онкогенов (табл. 7). Помимо того, что в данном случае выявляются некоторые тканеспецифические особенности в реакции генов «раннего» и «позднего» ответа, самое главное, что в целом данный феномен существенным образом отличает таких животных от мышей, не получавших эстрогены. Между тем у последних в те же сроки (первые 5 дней жизни) и независимо от стероидных гормонов происходят быстрый рост и нормальная дифференцировка соответствующих тканей (Gray et al., 1998). Именно «перепрограммирование» клеточной дифференцировки на фоне индукции эстрогензависимых генов и некоторых генетических повреждений создает за короткое время, как полагают, особый «эстрогенизированный фенотип», который закрепляется и сохраняется на протяжении всей последующей жизни и повышает вероятность развития новообразований (Barrett, Tsutsui, 1996). Выявлению онкологических последствий подобного фенотипа способствуют уже упоминавшиеся дополнительные воздействия. Они, в частности, сводятся к эстрогенной стимуляции, начало которой в реальной жизни связано с пубертатным периодом, а ее поддержание — с продукцией гонадных (и, возможно, внегонадных) эстрогенов (Gray et al., 1998; рис. 9); в эксперименте «дополнительный сигнал» обеспечивается повторным (помимо неонатального) введением эстрогенов (Hajek et al., 1993). Несомненно, существенную роль играет и химическая природа эстрогенов, по-видимому, тесно связанная с их биологическими свойствами: введение на 1—5-й день жизни мышам линии CD-1 17 β -эстрадиола, 17 α -этинилэстрадиола, 2-гидроксиэстрадиола и 4-гидроксиэстрадиола вызывало у них к 18 мес образование аденокарцином матки (соответственно в 7, 43, 12 и 66 % случаев, — New-

Таблица 7

Экспрессия ряда генов у новорожденных мышей при однократном введении им диэтилстильбэстрола (Gray et al., 1998)

Орган	Ген					
	ТФР- α	ТрФР-А	ИПФР-1	ПР	Лактоферин	с-тус
Матка	Пик — 3 ч	Пик — 3 ч	Пик — 3 ч	Пик — 3 ч	Пик — 24 ч	Пик — 0.5 ч
	Норм. — 48 ч	Норм. — 72 ч	Норм. — 48 ч	Норм. — 24 ч	Норм. — 72 ч	Норм. — 3 ч
Влагалище	Пик — 24 ч	Пик — 3 ч	Пик — 3 ч	Пик — 16 ч	Пик — 24 ч	Пик — 0.25 ч
	Норм. — 48 ч	Норм. — 24 ч	Норм. — 48 ч	Норм. — 24 ч	Норм. — 72 ч	Норм. — 0.5 ч

Примечание. ТФР — трансформирующий фактор роста, ТрФР — тромбоцитарный фактор роста, ИПФР — инсулиноподобный фактор роста, ПР — рецептор прогестерона, Норм. — время возвращения к исходному состоянию.

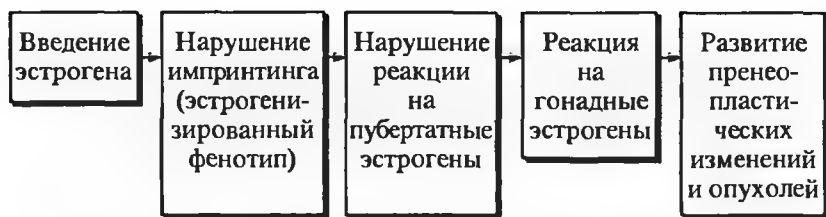


Рис. 9. Схема ответа на неонатальное введение эстрогенов (по: Gray et al., 1998).

bold, Liehr, 2000), подтверждая, помимо прочего, «особое» положение некоторых фракций катехолэстрогенов (см. гл. 2).

Стойкое нарушение клеточной дифференцировки под влиянием неонатальных эстрогенов, которому придается столь большое значение, по-видимому, есть отражение аномалий на уровне генома, проявляющихся его перестройками и нестабильностью, анеуплоидией и накоплением мутаций, чем объясняется не только и не столько промоторное, сколько, скорее, инициирующее влияние гормонов в этих условиях (Barrett, Tsutsui, 1996). В частности, когда новорожденным самкам мышей BALB/c на 1—5-й день жизни вводили ежедневно по 25 мкг эстрадиола-17 β , а затем в возрасте 10—12 дней дополняли это воздействие подкожной имплантацией пилюли с 15 мг того же гормона, то в цервикальном эпителии таких животных уже к 70—90-му дню жизни отмечалось повышение содержания ядерной ДНК, которое по своей выраженности соответствовало признакам анеуплоидии и предшествовало последующим морфологическим изменениям в виде пикноза ядер и клеточной дисплазии (Hajek et al., 1993). В экспериментах, проводившихся совместно с М. А. Забежинским, Е. В. Цырлиной и Н. В. Бычковой на той же линии мышей, но с определенной модификацией (повторное введение эстрадиола сводилось не к подкожной однократной имплантации, а к инъекциям его раствора 1—2 раза в неделю начиная с 2-недельного возраста животных и вплоть до конца опыта), нам удалось подтвердить возможность индукции анеуплоидии в таких условиях, хотя и с меньшей частотой, чем в оригинальной работе. В то же время следует отметить, что, по определению, в отличие от некоторых других генотоксических повреждений анеуплоидия не связана с непосредственным взаимодействием фактора (в данном случае эстрогена) с ДНК и необходимо проведение дальнейших исследований, которые позволили бы выявить существование повреждений и другого рода. В этом отношении важно оценить, каков может быть механизм канцерогенного эффекта эстрогенов, когда они вводятся не неонатально, как в обсуждавшихся выше опытах, а пренатально, в частности трансплацентарно.

Как уже отмечалось в гл. 1, прогресс в клиническом исследовании этого вопроса был достигнут после того, как развитие у девушек и молодых женщин светлоклеточных карцином влагалища и шейки матки, происходящих из эпителия эмбриональных мюллеровых протоков, стали связывать с приемом их матерями диэтилстильбэстрола или других стильбеновых эстрогенов во время беременности с целью предупреждения угрозы выкидыша (Herbst, Scully, 1970). При этом наряду с опухолями выявлялись аномалии развития половых органов, прежде всего влагалища, шейки и тела матки, маточных труб, а также более частые, чем у девушек, *in utero* не подвергавшихся такому воздействию, случаи спонтанных абортов, эктопических беременностей, бесплодия и нарушений менструального цикла, свидетельствующие о сочетанном вовлечении в процесс элементов тератогенеза и нарушений эндокринной регуляции (Напалков и др., 1981). Масштабные экспериментальные наблюдения в целом подтвердили эти выводы. Были продемонстрированы также стадиоспецифичность трансплацентарных воздействий (Александров и др., 1989), важность прямого контакта вводимого таким путем агента с клетками эмбриона или плода и возможность подтверждения таким образом гипотезы «соматической мутации» (Walker, 1989). В случае диэтилстильбэстрола мутационный эффект, очевидно, может достигаться на основе окислительного метаболизма эстрогена и его превращения в катехоловые дериваты, что, как обсуждалось ранее, повышает риск генотоксических повреждений (Metzler, 1979; Walker, 1989). Действительно, было показано, что при трансплацентарном введении грызунам диэтилстильбэстрол индуцирует образование аддуктов ДНК в печени и почках их потомства, причем наиболее заметный аддукт формируется в результате реакции ДНК с диэтилстильбэстрол-хиноном (Randerath et al., 1989).

Помимо непосредственного взаимодействия с клетками плода трансплацентарный канцероген способен вызывать ранние и отсроченные гормонально-метаболические нарушения (в отдельных аспектах сходные с нарушениями, свойственными старению, — см. ниже); в то же время индукция некоторых эндокринно-обменных расстройств может модифицировать эффект соединения, вводимого трансплацентарно, нередко усиливая его бластомогенные свойства. Так, у взрослых самок крыс, подвергнутых *in utero* воздействию диэтилстильбэстрола, наблюдаются снижение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия и пониженная чувствительность гипоталамо-гипофизарных центров к экзогенным эстрогенам (Напалков и др., 1981). Обогащение жиром корма мышей, которым за 1—2 дня до родов вводился тот же эстроген, увеличивает частоту развития рака молочной железы, опухолей гипофиза и матки у самок F₁ (Walker, 1990), что связывают, в частности, с индуцированной избытком жира дополнительной эстрогенной стимуляцией на протяжении предшествующей жизни и всей беременности. Синдром постоянно-

го эструса или введение анти tireоидного препарата 6-метилтиоурацила повышают частоту развития некоторых новообразований у потомства крыс, получавших канцероген (нитрозометилмочевину или диметилбензантрацен) (Александров и др., 1989). Такого же эффекта можно добиться спаиванием сначала матерям во время беременности, а затем и самому потомству крыс, подвергшихся трансплацентарному канцерогенному воздействию, 10 %-ного раствора глюкозы (Берштейн, Александров, 1989).

Последнее наблюдение можно рассматривать как «мостик» к проблеме, которая занимает нас на протяжении многих лет, а именно к анализу роли массы тела новорожденных как маркера и — в каком-то смысле — причины повышенного онкологического риска (библиографию и детальное изложение вопроса см.: Берштейн, 1997). На самом деле, упомянутому усилению трансплацентарного эффекта нитрозометилмочевины под влиянием глюкозы предшествует увеличение в среднем на 12.3 % массы новорожденных крысят, участвовавших в этом эксперименте (Берштейн, Александров, 1989). Принято считать, что гипергликемия у матери во время беременности приводит к гиперинсулинемии у плода. Повышение секреции инсулина является одной из причин повышения массы новорожденного в связи с усилением липосинтеза и жиросотложения. Комбинированный эффект гиперинсулинемии и избыточно продуцируемых у крупных плодов ИПФР ведет также к клеточной пролиферации и гипертрофии в тканях матери и потомства (Leisering et al., 1994; Берштейн, 1997), что может модифицировать их чувствительность к действию канцерогенов, в том числе гормональной природы. Большая, чем в норме, масса эмбриона и плода сочетается также с усиленным эстрогенообразованием и более высокой эстрогенемией во время беременности (Берштейн, 1998а; гл. 4.1), а у женщин, родившихся с массой свыше 4000 г, в возрасте 15—30 лет имеется тенденция к более высокой инсулинемии в ответ на глюкозную нагрузку и в случае раннего (до 12 лет) наступления у них первой менструации — к более высокой концентрации в крови свободного эстрадиола (Vihko, Apter, 1986; Берштейн, 1997).

Вся эта информация долгие годы накапливалась преимущественно акушерами и эндокринологами-диабетологами (в частности, потому, что рождение женщиной ребенка с массой более 4 кг — нередко предвестник развития у нее в дальнейшем, как правило в возрасте старше 45—50 лет, инсулинезависимого сахарного диабета (СД2, или *maturity-onset diabetes*). Между тем на протяжении по крайней мере последних 30 лет формировался и онкологический аспект феномена макросомии новорожденных, интерес к которому повторно и существенно возрос во второй половине 90-х гг. На раннем этапе изучения этого феномена было установлено, что у женщин, страдающих целым рядом онкологических заболеваний, частота родов крупным плодом в анамнезе превосходит таковую у здоровых женщин, причем прежде всего в

Таблица 8

Процент женщин, имевших в анамнезе роды крупным плодом
с массой > 4000 г (по: Берштейн, 1973)

Группа женщин	Частота явления (%)		
	У женщин в возрасте		Все случаи
	20—49 лет	старше 50 лет	
Онкологические больные			
Рак эндометрия	10.5 ± 6.9	42.6 ± 5.7	35.9 ± 5.0
Рак шейки матки	33.3 ± 7.2	41.6 ± 7.1	37.8 ± 1.0
Рак яичника	25.0 ± 8.2	46.7 ± 9.1	36.2 ± 6.3
Рак толстой кишки	31.8 ± 9.9	45.8 ± 5.9	42.5 ± 5.1
Меланобластома	38.2 ± 12.5	46.7 ± 8.5	40.8 ± 7.0
Рак молочной железы	23.0 ± 3.6	35.5 ± 4.1	29.2 ± 2.7
Здоровые	20.1 ± 2.4	14.2 ± 2.9	18.1 ± 1.8

Примечание. В анализ включались данные о рожавших женщинах с длительностью беременности 40 ± 2 нед.

тех случаях, когда злокачественное новообразование выявляется у первых в возрасте старше 50 лет и независимо от наличия у них признаков явного сахарного диабета (Берштейн, 1973, 1988; табл. 8). Было показано также, что у самих детей, родившихся с массой 4000 г и более, повышен риск развития онкологических заболеваний (острого лейкоза, лимфогранулематоза, остеосаркомы, опухоли Вильмса и некоторых других) до периода полового созревания, и особенно в раннем детстве (Daling et al., 1984; Берштейн, 1988). Сведения такого рода находят подтверждение и в настоящее время. Однако важным дополнительным импульсом для развития данной проблемы стало относительно недавно выдвинутое представление о том, что некоторые злокачественные новообразования, выявляемые уже не у детей, а у взрослых (в первую очередь рак молочной железы), могут начинать развиваться *in utero* (Trichopoulos, 1990).

При этом предполагается, что избыточный уровень эстрогенной стимуляции во время беременности может быть «затравкой» для стимуляции эпителия молочных желез и для более выраженной, чем обычно, реакции последнего на гормональный сигнал во время пубертатного периода и следующих за ним этапов становления репродуктивной системы. Как отмечалось выше, одной из причин усиленной внутриутробной эстрогенной стимуляции может быть опережающее физическое развитие эмбриона и плода, клинически проявляющееся большой массой ребенка при рождении. К гиперэстрогении ведут также желтуха новорожденных и роды двойней. Соответственно было показано, что все эти факторы, и в частности неонатальная макросомия, повышают риск развития новообразований (прежде всего рака молочной железы) у самих носителей подобных признаков, а не у их матерей (Tibbing et al., 1995; Michels et al., 1996). Так, по сведениям, приводимым в одной из этих работ, если

женщина при рождении имела массу 4000 г и более и риск развития у нее злокачественной опухоли молочной железы во взрослой жизни был обозначен как 1.0, то при массе 3500—3999 г он составлял 0.86, при массе 3000—3499 г — 0.68, при массе 2500—2999 г — 0.66 и при массе <2500 г — 0.55, т. е. практически был в 2 раза ниже, чем у «макросомов» (Michels et al., 1996). Существенно, что такая закономерность была статистически достоверной только в отношении женщин, у которых рак молочной железы выявлялся в репродуктивном периоде, т. е. до наступления менопаузы. Напротив, если, по анамнестическим сведениям, во время беременностей у пробандок отмечались признаки преэклампсии или эклампсии (токсикоза), которые расцениваются как проявления внутриутробной гипоестрогении, то это рассматривалось как фактор, снижающий впоследствии риск развития рака молочной железы, что и было подтверждено соответствующими эпидемиологическими наблюдениями (Ekblom et al., 1997).

Тем не менее дело не только в одних эстрогенах. Выше говорилось, что одной из причин, а также следствием неонатальной макросомии является избыточная секреция не только инсулина, но и ИПФР (Leisering et al., 1994; Берштейн, 1997). Принимая во внимание, что, по проспективным данным, чем выше уровень ИПФР-I в сыворотке крови женщин, тем больше у них риск развития рака молочной железы (причем только при сохраненном менструальном цикле, — Hankinson et al., 1998), что могут быть выделены гиперпластическая и гипертрофическая формы неонатальной макросомии (Берштейн, 1997), а также учитывая некоторые другие сведения (см. табл. 8 и гл. 7), можно прийти к опреде-

Таблица 9

Роль формирующихся внутриутробно гормонально-метаболических факторов в создании предрасположенности к возникновению пре- и постменопаузальной формы рака молочной железы (по: Берштейн, 1988, 1997; Michels et al., 1996)

Фактор	Имеет значение преимущественно для развития	
	пременопаузальной формы заболевания	постменопаузальной формы заболевания
Избыток эстрогенов	+	
Избыток ИПФР-I	+	
Избыток инсулина		+
Неонатальная макросомия (заболевание пробанда)	+	
Неонатальная макросомия (заболевание матери)		+
Гиперпластическая форма неонатальной макросомии	+	
Гипертрофическая форма неонатальной макросомии		+

ленному обобщению, акцентирующему внимание на различной роли внутриутробных гормонально-метаболических факторов как предвестников рака молочной железы, выявляемого в разные возрастные периоды (табл. 9). Эти материалы частично дополняют известное представление о роли эндокринно-обменных нарушений в развитии патогенетических вариантов злокачественных новообразований (Семиглазов, 1980; Дильман, 1983; Бохман, 1989), подчеркивая в то же время важность происходящих во время беременности изменений и для матери, и для самого новорожденного (Берштейн, 1973, 1997).

Беременность привлекает к себе внимание многих исследователей в области гормонального канцерогенеза. Помимо вышеизложенных причин следует отметить, в частности, уже упоминавшееся в гл. 2 значение полноценной (непрерванной) беременности для созревания/дифференцировки эпителия молочной железы, что рассматривается в качестве важной превентивной меры в отношении развития гормонозависимых опухолей этого органа (Russo, Russo, 1997). Хотя пролиферация маммарного эпителия может усиливаться во время беременности, это может компенсироваться изменениями, выявляемыми на ее заключительной стадии и по завершении последней (Moolgavkar, 1986). К меньшему риску развития новообразований ведет также уменьшение числа рецепторов эстрогенов и эпидермального фактора роста в молочных железах рожавших крыс по сравнению с нерожавшими (Thordarson et al., 1995). Напротив, неполный репродуктивный цикл, т. е. беременность и роды, после которых не следует лактация, порождает многочисленные гормонально-метаболические расстройства, в том числе в сфере жируглеводного обмена и состоянии жировой ткани (Берштейн, 1997), которые способствуют созданию условий для возникновения опухолей (Дильман, 1983, 1987). Даже во время нормальной беременности сдвиги жируглеводного обмена характеризуются особенностями, во многих своих чертах близкими таковым, которые свойственны процессу старения и опухолевого роста (Alvarez et al., 1967; Берштейн, 1973; Дильман, 1983). Определенные черты сходства можно увидеть и в механизмах гормонального канцерогенеза, присущих раннему (включая пре- и неонатальный) и позднему этапам онтогенеза, однако, очевидно, будет более правильным обсудить данный вопрос после рассмотрения завершающего раздела этой главы.

3.3. Гормональный канцерогенез и старение

Высказывая свое отношение к степени сходства и различий проблем рака и старения, Питот (Pitot, 1989) отмечал, что если такие особенности, как многостадийность, существенная роль нестабильности генома, изменения иммунологического статуса, реакция на низкока-

лорийную диету (по крайней мере в эксперименте), сближают данные процессы, то это не означает, что между ними нельзя найти и существенные отличия. Одним из них, как полагает немалое число исследователей, является интенсивность клеточного размножения, которая в целом ряде тканей по мере старения снижается; что касается значения усиленной пролиферации в генезе опухолей, то, как отмечалось (гл. 1, 2), по данному вопросу имеются различные точки зрения. Независимо от того, каковы истинные причины возрастного снижения пролиферативной активности в ряде тканей и как оно связано или не связано с развитием новообразований (Garkavtsev et al., 1998), это событие наряду с разнонаправленными изменениями в состоянии ДНК является веским основанием для утверждения о неравномерном старении отдельных тканей (Анисимов, 1987; Kirkwood, Kowald, 1997). Возможно, именно поэтому в относительно немногочисленных проводившихся исследованиях не удалось установить четкой зависимости в развитии экспериментальных опухолей, индуцированных у мышей и крыс, от возраста, в котором было начато введение эстрогенов (Гарднер, 1955; Lingeman, 1979). Иначе, т. е. значительно более определенно, выглядят результаты эпидемиологических наблюдений, анализирующих структуру заболеваемости эстрогензависимыми новообразованиями у человека в возрастном аспекте.

Наглядное представление о полученных при этом сведениях дает рис. 10, благодаря которому можно отметить два момента: а) абсолютное увеличение частоты обнаружения представленных злокачественных опухолей в популяции по мере ее старения и б) замедление скорости прироста заболеваемости раком эндометрия, яичников и молочной железы (в отличие от колоректального рака, который, очевидно, менее эстрогенозависим, — см. гл. 7) в возрасте 50 лет и старше. Таким образом, здесь «пересекаются» влияние факторов, явно формирующихся задолго до выявления признаков старения и создающих условия для повозрастного увеличения частоты некоторых новообразований, и эффект очевидного ослабления, начиная с определенного периода, эстрогенной стимуляции тканей-мишеней и/или их восприимчивости к соответствующим сигналам, что приводит к уменьшению скорости (наклона кривой) прироста заболеваемости. Вопрос о роли гонадных и внегонадных эстрогенов (в частности, тех из них, которые вырабатываются в период менопаузы) как модификатора онкологической заболеваемости и ее изменения с возрастом подробно рассмотрен в нескольких недавно вышедших обобщающих работах (Miller, 1996; Henderson et al., 1997; Берштейн, 1998). Из материалов, представленных в перечисленных работах, во-первых, следует, что нередко длительный латентный период, предшествующий клиническому обнаружению новообразований, свидетельствует о возможности достаточно раннего иницирующего воздействия эстрогенов, в частности на ткани репродуктивной системы. Во-вто-

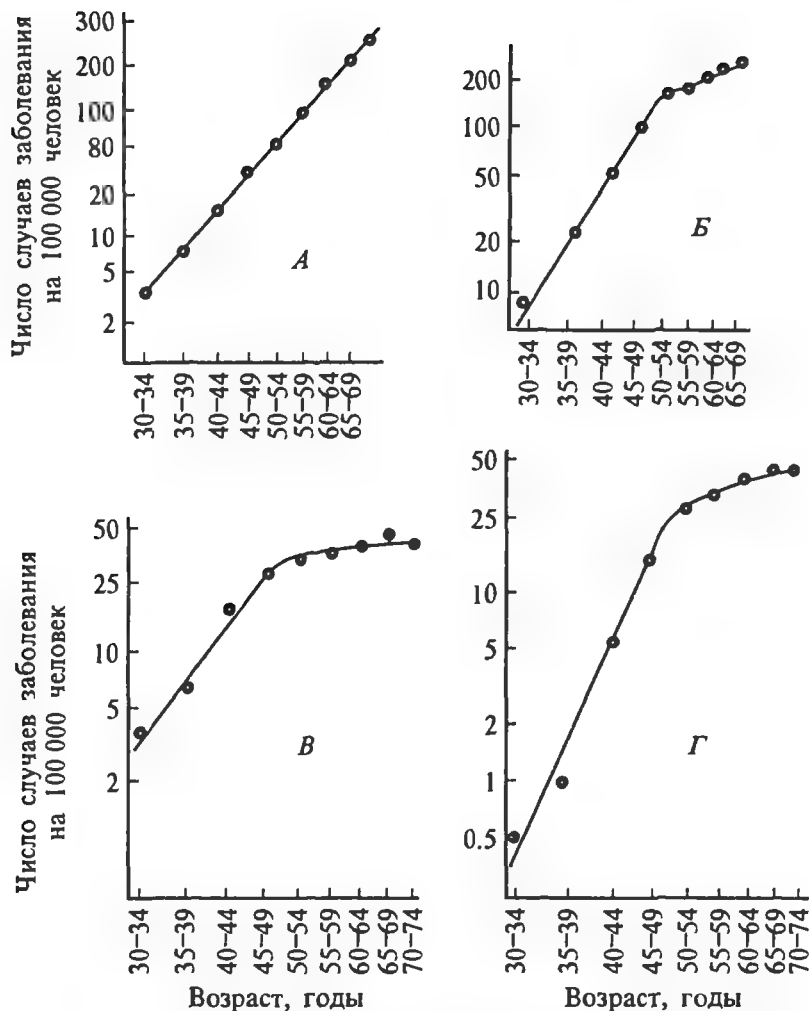


Рис. 10. Возрастная динамика частоты заболеваемости некоторыми злокачественными опухолями у женщин (по: Franceschi, 1989).

А — колоректальный рак, Б — рак молочной железы, В — рак яичников, Г — рак эндометрия.

рых, суммарное снижение продукции этих гормонов, очевидно, вызывает ослабление их промоторного действия (даже несмотря на то, что локальная продукция эстрогенов в некоторых периферических тканях по мере старения может возрастать), что и сказывается на отмеченном замедлении скорости прироста заболеваемости. Наконец, эстрогены являются хотя и важным, но лишь одним из элементов т. н. репродуктивного гомеостата, и соответст-

венно онкологический аспект возрастной динамики их продукции и влияния на ткани-мишени следует рассматривать в комплексе с другими изменениями гомеостатической эндокринной регуляции по мере старения.

По уже упоминавшимся представлениям, которые в течение длительного времени развивал В. М. Дильман (1983, 1987, 1994), могут быть выделены по крайней мере три основных эндокринных гомеостата — репродуктивный, адаптационный и энергетический, онтогенетические изменения в которых создают предрасположенность («канкрофилию») к развитию значительного числа прежде всего гормонозависимых злокачественных опухолей. В основе возрастных изменений в этих системах лежит последовательное и — на более поздних стадиях — сочетанное нарушение на уровне «центра» и «периферии», а именно снижение чувствительности определенных зон гипоталамуса к ингибирующему влиянию периферических гормональных регуляторов, порождающее (в целях восстановления «нормальной» регуляции) избыточную компенсаторную продукцию последних. В итоге возникают состояния, обозначенные как болезни компенсации (Дильман, 1983). В репродуктивном гомеостате это, с одной стороны, проявляется повышением продукции гонадотропинов, начинающимся не только до того, как ослабевает гонадный стероидогенез, но и до появления явных признаков снижения продукции ингибина («тормоза» гонадотропинов белковой природы) в яичниках. С другой стороны (хотя при этом лабораторные доказательства избыточной продукции классических эстрогенов — которая могла бы иметь место из-за усиленной гонадотропной стимуляции яичников — обнаруживаются не всеми исследователями), получены свидетельства компенсаторной гиперсекреции неклассических фенолстероидов, часть из которых (о чем говорилось в гл. 2), по современным представлениям, относится к катехолэстрогенам. Более слабое, чем у классических эстрогенов, антигонадотропное действие последних «не отменяет» их влияния на периферические ткани, что в совокупности способствует развитию целого ряда состояний, нередко возникающих по мере старения (фолликулярной персистенции, функциональных маточных кровотечений, железисто-кистозной гиперплазии эндометрия), и повышает вероятность возникновения новообразований тканей репродуктивной системы (Дильман, 1987, 1994; Цырлина, Берштейн, 1998).

Повышение порога чувствительности гипоталамуса расценивается как существенный компонент возрастных изменений и в системе адаптационного гомеостата. Это проявляется прежде всего снижением тормозящего влияния кортикостероидов на деятельность гипоталамического центра, обеспечивающего тонический уровень секреции глюкокортикоидов, и, как следствие, — относительным гиперкортицизмом. «Относительность» определяется в данном случае несколькими моментами, и в частности сложностями в демонстрации абсолютного нарастания в продукции кортикостероидов по

мере старения, но явным преобладанием их над надпочечниковыми андрогенами типа дегидроэпиандростерона и его сульфата (ДЭАС). Секретция последнего существенно снижается с возрастом (рис. 11), что с учетом соответствующего ослабления его благоприятных эффектов и наряду с избыточным влиянием глюкокортикоидов на периферические ткани приводит к ослаблению иммунологической реактивности, нарушениям жируглеводного обмена и другим проявлениям синдрома канкрофилии (Дильман, 1983, 1994; Один, 1994). Следует также отметить, что и ДЭАС, и гормон эпифиза мелатонин (продукция которого с возрастом тоже снижается), несмотря на противоречивость некоторых имеющихся в отношении них сведений, по-видимому, оправданно причисляются к системе эндогенной противоопухолевой защиты, вследствие чего использование их самих или некоторых препаратов, созданных на их основе, может рассматриваться как один из подходов к профилактике гормонального канцерогенеза (см. гл. 8).

Упомянутые нарушения жируглеводного обмена, которые формируются с возрастом и проявляются снижением толерантности к углеводам, гиперлипидемией, прибавкой массы тела преимущественно за счет жирового компонента, склонностью к верхнему (андроидному) типу жировоголожения, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, являются достаточно легко обнаруживаемым в клинических условиях проявлением свойственных старению нарушений в деятельности энергетического или метаболического гомеостата. Основными «структурными» (субстратными и регуляторными) элементами последнего являются глюкоза, жирные кислоты, инсулин и гормон роста, хотя, как отмечалось, глю-

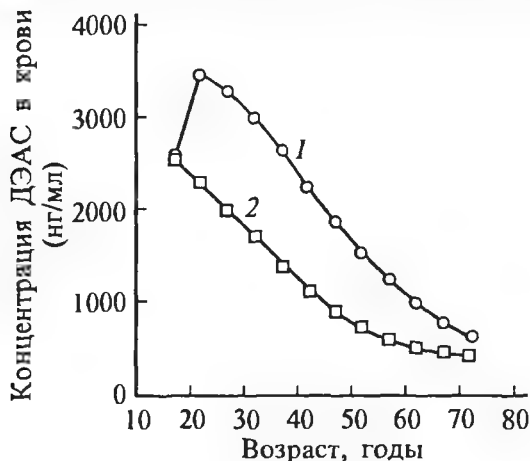


Рис. 11. Возрастное снижение уровня дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭАС) в крови (по: Orentreich et al., 1984).

1 — мужчины, 2 — женщины.

кортикостероиды (и, естественно, не только они) также участвуют в его функционировании. Не останавливаясь здесь на многочисленных и важных деталях, отметим основное, что заслуживает внимания применительно к проблеме опухолевого роста.

В частности, уже в возрасте 30—40 лет выявляются, а позднее прогрессируют признаки снижения чувствительности гипоталамических центров, регулирующих продукцию гормона роста (СТГ), к торможению глюкозой. На определенном этапе это способствует гиперпродукции соматотропина и усилению его влияния на периферические ткани, что является одной из причин ослабления использования в последних глюкозы и развития инсулинорезистентности. В условиях недостаточной утилизации глюкозы основным энергетическим субстратом в соответствии с функционированием цикла Рэндалла становятся свободные жирные кислоты. Избыточное использование последних порождает вторичное (и свойственное более пожилому возрасту) угнетение секреции гормона роста, ведущее к дальнейшему накоплению жира в верхней части туловища. В совокупности с другими перечисленными метаболическими нарушениями, включая ожирение как вариант макросомии и гиперлипидемию, эта ситуация способствует угнетению клеточного иммунитета — метаболической иммунодепрессии как важному компоненту синдрома гормонально-метаболической предрасположенности к развитию злокачественных новообразований (Дильман, 1987, 1994; Бобров и др., 1992; Берштейн, 1997). Активно обсуждаемый ныне X-синдром (Reaven, 1995), который нередко рассматривается как метаболический предшественник и иных основных неинфекционных заболеваний, в частности инсулиннезависимого сахарного диабета (СД2), атеросклероза, гипертонической болезни, по своим проявлениям по существу соответствует вышеописанной картине. В развитии гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, которые являются важнейшими составляющими X-синдрома, большую роль (в том числе и у онкологических больных) играют изменения в функционировании рецепторов т. н. активаторов пролифераторов пероксисом (PPAR) и в секреции фактора некроза опухолей (Noguchi, 1998).

Инсулин наряду с упоминавшимися ранее ИПФР формирует как митогенную, так и (в большей степени, чем ИПФР) метаболическую платформу, создающую благоприятную ситуацию для стадии промоции опухолевого роста. В связи с этим, в частности, обращается внимание на самостоятельную (независимую от избыточной массы тела) роль гиперинсулинемии как фактора риска в развитии целого ряда опухолей (Yam et al., 1996; Гамаюнова и др., 1997), причем существенно, что избыточная продукция инсулина может соответствующим образом модифицировать и стероидогенез — как за счет прямого влияния на синтез стероидов в яичниках, так и путем угнетения продукции половых гормонов связывающего глобулина в печени и последующего увеличения в крови

концентрации свободного эстрадиола (Nestler, 1993; Берштейн, 1997; Poretzky et al., 1999). К анализируемой проблеме имеет отношение и то обстоятельство, что распространенность нередко сочетающегося с гиперинсулинемией сахарного диабета второго типа среди больных рядом злокачественных опухолей выражена в большей степени, чем в общей популяции (Weiderpass et al., 1997), и что скрининг таких новообразований, как рак эндометрия, среди больных сахарным диабетом отличается значительной эффективностью (Бохман, 1989; Gronross et al., 1993). При этом выраженность гиперинсулинемии у больных различными опухолями может определяться различными факторами: например, при раке тела матки преимущественно конституциональными, а при постменопаузальном раке молочной железы — возрастным (табл. 10).

В целом возрастные изменения в основных эндокринных гомеостатических системах — независимо от того, выполняется при этом какая-то программа или они (наряду с некоторыми иными биохимическими реакциями, прежде всего неэнзиматической природы — типа усиленного гликозилирования) являются побочным продуктом последней (Дильман, 1994; Голубев, 1996), способны создавать условия, благоприятствующие опухолевому росту. Тот смысл, который вкладывается в эти слова, и те механизмы, благодаря которым, как предполагается, реализуются эти условия, в частности усиление пролиферации и угнетение клеточного иммунитета под влиянием формирующегося в позднем онтогенезе характерного набора гормонально-метаболических сдвигов (Дильман, 1987, 1994), в каком-то смысле сродни упоминавшемуся ранее представлению о значении гормонов как «факторов, создающих условия для развития опухолей» (conditional factors, — Berenblum, 1978). В то же время существует принципиальное и важное отличие — в первом случае речь идет о едином наборе факторов риска для развития основ-

Таблица 10

Коэффициенты линейной корреляции между уровнем инсулинемии и величиной ряда параметров у онкологических больных (Гамаюнова и др., 1997)

Параметр	Величина коэффициента у больных			
	раком молочной железы		раком эндометрия	
	Инсулин 0 мин	Инсулин 120 мин****	Инсулин 0 мин	Инсулин 120 мин****
Индекс Кетле**	0.252	0.237	0.476*	0.289
Т/Б***	0.153	0.280	0.254	0.586*
Возраст (в годах)	0.372*	0.304*	0.166	0.170

* $p < 0.05$.

** Индекс Кетле: масса (кг)/рост (м)².

*** Т/Б: соотношение окружностей талии и бедер.

**** Кровь для исследования бралась через 2 ч после пероральной глюкозной нагрузки.

ных неинфекционных заболеваний человека, и применительно не только к канкрофилии, но и к таким состояниям, как атеросклероз, сахарный диабет пожилых, ожирение, пониженная сопротивляемость организма и некоторые другие, накапливающиеся сведения все больше это подтверждают (Дильман, 1994; Bjorntorp, 1995; Reaven, 1995; Цылина, Берштейн, 1998).

В представлениях о синдроме канкрофилии имелся еще один аспект, в котором затрагивался вопрос о возможных причинах снижения эффективности процесса репарации ДНК по мере старения (см. также раздел 1.1). Хотя отстаивалась точка зрения, что «гормоны не изменяют первичной структуры ДНК и вследствие этого непосредственно не могут быть инициаторами канцерогенеза» (Дильман, 1987. С. 37), не исключалось и предположение, что дефект репарации повреждений ДНК является следствием тех же гормонально-метаболических возрастных нарушений, которые составляют основу синдрома канкрофилии (Там же. С. 124). Накопленных данных пока недостаточно, чтобы в полной мере подтвердить это важное предположение. В то же время помимо тех доводов, которые приводились в предыдущих разделах работы в отношении собственного ДНК-повреждающего эффекта некоторых гормонов или их метаболитов, существенным представляется и тот факт, что можно выявить определенные черты сходства между особенностями старения репродуктивной системы и механизмами гормонального канцерогенеза (Берштейн 1998б). Показано, в частности, что однократное введение большой дозы эстрадиола вызывает у крыс хроническую ановуляцию, поликистозное перерождение яичников и в то же время специфическое и селективное повреждение нейронов *p. arcuatus* гипоталамуса. Такого же характера повреждение отмечается и при длительном воздействии физиологических концентраций эстрадиола, что может свидетельствовать о роли эндогенных половых гормонов в развитии процесса и соответственно о его закономерной природе. Анализ подобного «самоудушающего» нейротоксического эффекта эстрадиола, вызывающего старение репродуктивной системы, позволил установить повышение активности пероксидазы в клетках аркуатного ядра, усиление перекисного окисления липидов нейрональных мембран, трансформацию эстрадиола в катехолэстрогены (2- и 4-гидроксиэстрадиол) и катализируемое пероксидазой превращение последних в свободные радикалы — ортосемихиноны, что, с одной стороны, приводит к гибели нейронов (Brawer et al., 1993), а с другой — в существенной степени соответствует «набору» биохимических реакций, обеспечивающих генотоксический вариант эстрогениндуцированного канцерогенеза (см. разд. 2.2).

Повреждающим влиянием на гипоталамические ядра, способствующим развитию возрастной перестройки, обладают и глюкокортикоиды, причем их нейротоксический эффект также, по крайней мере частично, реализуется посредством свободнорадикального

механизма (McIntosh, Sapolsky, 1996). В отношении эстрогенов следует, однако, подчеркнуть, что их уже отмечавшейся особенностью является двойственность в направленности воздействия на про- и антиоксидантные процессы, иногда определяемая концентрацией этих гормонов, а иногда характеристикой ткани-мишени (Liehr, 1994). В частности, при действии эстрогенов на гипоталамические ядра обнаруживается как их нейротрофическое влияние, объясняющее, например, защитный эффект эстрогензаместительной терапии при болезни Альцгеймера, так и упомянутая нейротоксичность, способствующая процессу старения репродуктивной системы (Brawer et al., 1993). Соответственно можно найти аналогию между нейротрофическим эффектом эстрогенов и их промоторным действием на канцерогенез, с одной стороны, и между нейротоксическим их эффектом и генотоксическим механизмом гормонального канцерогенеза — с другой. При этом следует подчеркнуть, что возможная и, естественно, условная общность столь, казалось бы, разных процессов — это общность, основанная не только на сходстве биохимических реакций, но и на объединяющем влиянии возрастного фактора.

В чем же состоит это объединяющее влияние, и какова роль данного фактора на различных этапах онтогенеза? Несомненно, что вышеописанные изменения основных эндокринных гомеостатов направленно способствуют созданию условий для развития новообразований, в частности путем угнетения системы противоопухолевой резистентности. При этом, опять-таки используя в качестве примера эстрогены, следует отметить, что с возрастом чувствительность многих тканей и процессов к их гормональному эф-



Рис. 12. Схема «краевых эффектов» гормонов и распределения типов гормонального канцерогенеза по этапам онтогенеза.

фекту снижается, что объясняют уменьшением числа соответствующих рецепторов (Gregerman, 1986). Как отмечалось, очень мало этих рецепторов содержится в репродуктивных тканях и в первые дни жизни (Newbold et al., 1990). Однако даже кратковременное введение эстрогенов в этот период вызывает в дальнейшем возникновение опухолей, причем со значительной частотой и с предшествующими генотоксическими повреждениями (Hajek et al., 1993; Gray et al., 1998; разд. 3.2). При старении система поддержания равновесия в состоянии ДНК постепенно деградирует, и если это не всегда обнаруживается на уровне репарации, то проявляется, в частности, нестабильностью генома (Strehler, 1986) и нарастанием числа уже упоминавшихся эндогенных ДНК-аддуктов (Randerath et al., 1993). Не исключено поэтому, что особенностью своеобразных краевых эффектов гормонов на канцерогенез на самых ранних стадиях онтогенеза и в период старения является — в условиях отмеченного ослабления специфического гормонального влияния — перевес в пользу ДНК-повреждающего механизма, который (при отсутствии воздействия каких-то дополнительных факторов, — см. гл. 5) может быть меньше выражен в другие возрастные периоды (рис. 12).

В совокупности же анализ возрастного аспекта обсуждаемой проблемы в существенной степени подтверждает тезис о сложных и многокомпонентных путях воздействия гормонов на канцерогенез, включающих в себя как участие в формировании предрасположенности к развитию злокачественных новообразований на уровне регуляторных систем, так и прямое влияние на уровне тканей-мишеней. Дополнительной иллюстрацией многообразия связей между действием гормонов и опухолевым ростом являются материалы, представленные в следующей главе.

Глава 4. ЭТНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ГОРМОНАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

4.1. Популяционно-этнические особенности, гормоны и рак

Хотя все люди принадлежат к одному виду, *Homo sapiens*, данный вид неоднороден, в частности географически, что еще около двух столетий тому назад привело к подразделению людей на несколько главных групп (европеоиды, монголоиды, негроиды и т. д.) (Харрисон и др., 1979). С тех пор произошло значительное смешение отдельных популяций прежде всего в силу интенсивных миграционных процессов. Тем не менее между ними сохраняются существенные различия, одним из отражений которых являются сведения о значительном разбросе в онкологической заболеваемости у представителей отдельных популяций. У жителей различных стран, заселенных, казалось бы, представителями одной и той же «главной группы», также нередко наблюдаются значимые вариации в данных, представляемых дескриптивной онкоэпидемиологией (табл. 11). Это в совокупности дает основание полагать, что частота заболеваемости злокачественными новообразованиями, в том числе гормонозависимыми, может модифицироваться как под влиянием факторов внешней среды и образа жизни (см. гл. 5), так и под влиянием некоторых этнических особенностей, присущих определенной популяционной группе.

Эти особенности проявляют себя в немалой степени различиями в гормонально-метаболическом статусе, которые, как следует из предыдущего изложения, могут оказаться весьма значимыми для реализации процесса гормонального канцерогенеза. Анализируя данный вопрос, мы ограничимся лишь некоторыми примерами, затрагивающими в первую очередь отдельные аспекты стероидогенеза и антропоконституциональные характеристики сравниваемых популяций, хотя и по таким широкоизвестным факторам онкологического риска, как время прихода менархе, срок наступления менопаузы и т. п., популяции, классифицируемые по этнической принадлежности, могут различаться и различаются весьма заметно (Henderson et al., 1997). Упомянем, например, тот факт, что если средний возраст белых американок при наступлении первой беременности, по приводимым данным, равняется 24.7 года, то у проживающих в той же местности афро-американок он составляет 21.8 года, и этим объясняют одну из причин более высокой забо-

Различия в частоте обнаружения некоторых гормонозависимых опухолей (стандартизированный показатель на 100 000 чел. населения) в отдельных популяциях и странах (по: Dhom, 1991)

Страна (город или штат), популяция	Частота обнаружения опухолей		
	Рак молочной железы	Рак эндометрия	Рак предстательной железы
США (Лос-Анджелес), белые	77.3	24.1	
США (Лос-Анджелес), черные			82.6
США (Мичиган), белые			51.2
Англия	59.1	10.4	24.8
Финляндия	44.7	12.2	
Япония (Осака)	19.7	2.4	6.0

леваемости раком молочной железы у первых (Dhom, 1991). Ряд материалов по этой проблеме будет рассмотрен также в гл. 6 и 7.

Помимо данных, полученных в середине 70-х гг. в отношении различий в экскреции эстрогенов у североамериканок и женщин, проживающих в некоторых странах Азии, и попыток на этой основе объяснить различия в частоте заболеваемости раком молочной железы (McMahon et al., 1974) аналогичные шаги — но на более совершенной методической базе — предпринимались и относительно недавно. Исходя из того, что у женщин европеоидной расы частота рака молочной железы, как правило, превышает таковую среди азиаток, уровень эстрогенов в крови и выделение отдельных эстрогенных фракций с мочой исследовались у финских и гавайских женщин репродуктивного возраста в одну и ту же фазу менструального цикла (Adlercreutz et al., 1994). Полученные при этом основные результаты представлены в табл. 12. Вполне очевидно, что и содержание некоторых эстрогенов в крови, и их экскреция с мочой находятся у женщин, проживающих в Финляндии, на значительно более высоком уровне, чем у азиатских женщин. Обращают на себя внимание и некоторые другие особенности, заслуживающие обсуждения. В частности, у европейек оказалась высокой концентрация не только классических эстрогенов, но и целого ряда метаболитов, имеющих отношение и к многократно упоминавшимся выше катехолэстрогенам (см. гл. 2). Этим дериватам эстрогенов, как уже отмечалось, отводится особая роль в механизмах гормонального канцерогенеза, сводящаяся к созданию условий для развития преимущественно генотоксического варианта последнего. С учетом вышесказанного данное обстоятельство позволяет сделать предположение, что одним из последствий этнических различий в особенностях биосинтеза стероидов (конкретно эстрогенов) могут быть и различия в частоте «использования» различных механизмов канцерогенеза со сдвигом к

более высокой частоте гормониндуцированных повреждений ДНК у европеоидов по сравнению с представителями азиатской расы. Данная особенность могла бы вести к определенным различиям в клинико-морфологических характеристиках опухолей и в клиническом течении процесса у этих групп больных, что и наблюдается на самом деле (см. гл. 6 и 7).

Заслуживают внимания еще несколько моментов, так или иначе связанных с результатами, представленными в табл. 12. В частности, обращает на себя внимание, что в данной работе не было выявлено достоверных различий между сравниваемыми группами по экскреции 16α -гидроксистерона, несмотря на то что, по мнению некоторых исследователей, именно усиление 16α -гидроксирования является важным пробластомогенным фактором (аргументы за и против такой точки зрения см. в разд. 2.2). Материалы, специально посвященные анализу этнических особенностей внегонадной продукции эстрогенов и ароматизации андрогенов в эстрогены в периферических тканях (интенсивность которых нередко связывают с величиной массы и составом тела, — Берштейн, 1998а), пока, насколько нам известно, не представлены. Важно, что поправка на возраст и индекс массы тела не устраняет отмеченных в табл. 12 различий между представителями двух сравниваемых популяций (Adlercreutz et al., 1994). Тем не менее считается, что наряду с особенностями питания, в частности с содержанием жира в пище (см. гл. 5), некоторые антропологические параметры, позволяющие дифференцировать отдельные этнические группы, несомненно причастны к выявляемым в таких группах различиям в частоте распространения гормонозависимых злокачественных новообразований.

На возможность подобных ассоциаций указывали многие исследователи, приводя в качестве первоочередного примера отчет-

Таблица 12

Эстрогены плазмы (П) и мочи (М) у европейских и азиатских женщин
(по: Adlercreutz et al., 1994)

Фракция	Азиатки	Жительницы Европы	p
Эстрадиол, пМ/л (П)	140 ± 11	205 ± 14	.002
Эстрон-сульфат, нМ/л (П)	1.87 ± 0.13	4.18 ± 0.76	.005
2-гидроксистерон, нМ/24 ч (М)	9.41 ± 1.66	42.7 ± 6.25	.001
4-гидроксистерон, нМ/24 ч (М)	4.10 ± 0.48	9.43 ± 0.71	.001
Эстрадиол, нМ/24 ч (М)	3.99 ± 0.49	10.6 ± 1.37	.001
Эстрон, нМ/24 ч (М)	9.84 ± 1.08	28.8 ± 3.01	.001
16α -ОНЕ1, нМ/24 ч (М)	4.88 ± 0.79	7.60 ± 1.30	.082
Суммарные эстрогены, нМ/24 ч (М)	68.6 ± 5.0	153.0 ± 15.0	.001
КХЭГ/(16α -ОНЕ1+ЕЗ)	0.65 ± 0.13	2.90 ± 0.36	.001

Примечание. КХЭГ — катехолэстрогены, 16α -ОНЕ1 — 16α -гидроксистерон, ЕЗ — эстрон; p — достоверность различия.

ливые различия в габаритах, в частности у американских и японских женщин (включая массу тела, размеры его поверхности, рост, содержание жира в теле, размеры и массу самих молочных желез и т.д.) (Wynder et al., 1991; Берштейн, 1997). Для объяснения более высокого риска развития рака молочной железы и эндометрия в первой группе по сравнению со второй (табл. 11) в первую очередь, как отмечалось, нередко используются различия в стероидогенезе и концентрации некоторых стероидных гормонов (в том числе свободных, или «биологически активных», их фракций). В то же время различная степень онкологического риска может быть связана (наряду с другими причинами) как с особенностями продукции целого ряда пептидных гормонов и ростовых факторов (в частности, соматотропина, инсулина, ИПФР и т.д.), так и с влиянием метаболических факторов, имеющих отношение к процессам обмена веществ непосредственно в жировой и мышечной ткани и, помимо этого, способных оказывать влияние на иммунитет (Дильман и др., 1990; Берштейн, 1997). При сравнении величины ряда антропометрических параметров у здоровых и больных раком молочной железы русских (жителей Санкт-Петербурга) и эстонских (жителей Таллинна) женщин нам удалось показать, что во всех трех изученных возрастных когортах, несмотря на примерно равную массу тела, эстонки были выше ростом, чем русские женщины, причем наиболее заметно это различие было в группе онкологических больных (табл. 13). Существенно в данном случае отметить, что и некоторые различия в частоте заболеваемости раком молочной железы, присущие этим популяциям (Хинт, 1980), могут объясняться не только более быстрым увеличением

Таблица 13

Антропометрические показатели в русской (Р) и эстонской (Э) популяциях здоровых и больных женщин (по: Берштейн, Дильман, 1979)

Возраст, годы	Группа	Масса (кг)	Рост (см)	Индекс Брока (%)
30—39	Р, РМЖ	69.3 ± 1.2	160.5 ± 0.8	+12.5 ± 1.9
	Э, РМЖ	70.6 ± 2.6	166.0 ± 0.9	+7.2 ± 2.1
	Р, Зд	65.7 ± 1.7	160.5 ± 0.6	+8.8 ± 1.6
	Э, Зд	65.6 ± 1.3	162.4 ± 1.0	+6.0 ± 1.0
40—49	Р, РМЖ	74.2 ± 2.1	160.0 ± 0.8	+27.7 ± 2.5
	Э, РМЖ	71.9 ± 2.3	166.0 ± 0.7	+12.5 ± 3.3
	Р, Зд	71.8 ± 1.1	159.3 ± 0.7	+22.9 ± 2.1
	Э, Зд	69.6 ± 1.3	162.2 ± 0.7	+12.4 ± 1.9
50—59	Р, РМЖ	75.7 ± 1.7	158.0 ± 0.7	+30.7 ± 2.6
	Э, РМЖ	74.4 ± 2.1	164.2 ± 0.7	+20.5 ± 2.3
	Р, Зд	71.1 ± 1.2	159.3 ± 0.6	+20.2 ± 2.3
	Э, Зд	68.7 ± 1.7	161.0 ± 0.9	+15.3 ± 3.4

Примечание. Зд — здоровые; РМЖ — рак молочной железы; индекс Брока: $\frac{\text{масса тела} - (\text{рост} - 100)}{\text{рост} - 100} \times 100 \%$.

длины тела до момента полового созревания (на фоне избыточной стимуляции костной ткани, а также ряда других тканей-мишеней, включая эпителий молочных желез, соматотропином и медиаторами его действия, — Albanes, Taylor, 1990), но и избыточной продукцией эстрогенов, свойственной взрослым женщинам более высокого роста (Adlercreutz et al., 1994).

В другой нашей работе, также проводившейся на русской (Санкт-Петербург) и эстонской (Таллинн) популяциях, сравнивались анамнестические сведения о частоте рождения в этих группах детей с массой не менее 4000 г онкологическими больными и здоровыми женщинами. Как обсуждалось в разд. 3.2, симптом крупного плода является одним из гормонально-метаболических маркеров предрасположенности к развитию злокачественных новообразований как у самих детей, родившихся с большой массой, так и у их матерей. В упомянутом исследовании было показано, что частота выявления этого симптома в анамнезе у женщин — онкологических больных — в эстонской популяции, как правило, выше, чем в русской, и аналогичная тенденция наблюдается в отношении здоровых лиц (рис. 13). В свое время это позволило нам предположить, что такой показатель, как распространение симп-

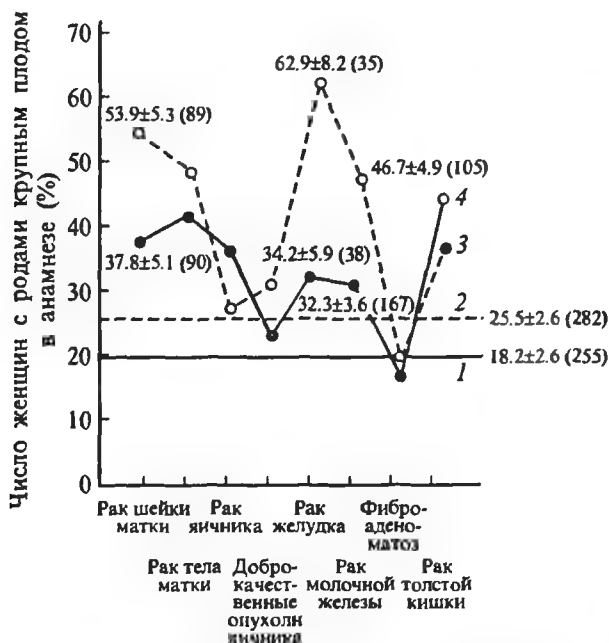


Рис. 13. Частота родов крупным плодом в анамнезе у женщин, проживающих в Таллинне (2, 3) и Петербурге (1, 4) (по: Берштейн, 1988).

1, 2 — здоровые женщины; 3, 4 — женщины, имеющие различные заболевания. В скобках — число наблюдений.

тома крупного плода в той или иной этнической популяции, может служить косвенной характеристикой и частоты заболеваемости в ней гормонозависимыми опухолями, а некоторые отклонения от этого «правила» (например, высокая частота родов крупным плодом в ряде племен американских индейцев не коррелирует с уровнем онкологической заболеваемости) являются лишь исключением, причем находящим определенное объяснение (Берштейн, 1988). Тем не менее, хотя рождение крупного плода ассоциировано и с избыточной внутриутробной продукцией эстрогенов, и с гиперинсулинемией (см. разд. 3.2), метаболические нарушения, присущие этому феномену, в разных этнических группах, очевидно, способствуют преимущественному формированию условий для различных основных неинфекционных заболеваний, в частности у индейцев и латиноамериканцев — в большей степени возникновению атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа, чем злокачественных новообразований. Определенным подтверждением этого предположения являются данные о том, что инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и нарушение толерантности к глюкозе у мексиканок менопаузального возраста выражены в значительно большей степени, чем у проживающих в той же местности белых женщин неиспанского происхождения (Aguirre et al., 1997), хотя частота обнаружения рака молочной железы у вторых примерно в 1.6 раза выше, чем у первых (Dhom, 1991).

Хочется специально подчеркнуть, что подобные данные в нашем понимании не являются отрицанием роли инсулинорезистентности в формировании предрасположенности к развитию злокачественных новообразований (см. разд. 3.3), а лишь свидетельствуют о том, что при переходе от одной этнической популяции к другой «вклад» снижения тканевой чувствительности к инсулину в упомянутом отношении может быть неодинаковым и, возможно, зависит от ряда дополнительных моментов. При этом понятно, что с большой долей вероятности в основе не только этнических, но и некоторых индивидуальных различий в заболеваемости гормонозависимыми опухолями внутри, казалось бы, гомогенной в этническом смысле популяции могут лежать генетические факторы, и это достаточно наглядно демонстрируется материалами, приведенными в следующем разделе.

4.2. Генетическая предрасположенность к развитию гормонозависимых новообразований

Имеющиеся данные показывают, что значительное число злокачественных опухолей, в отдельные этапы этиологии и патогенеза которых так или иначе вовлечены гормональные и метаболические факторы, имеет и «генетическую подложку». Пути и механиз-

мы участия генетических факторов в процессе опухолевого роста могут быть достаточно многообразны, и, естественно, речь здесь пойдет лишь об отдельных аспектах проблемы, наиболее близких к основной задаче изложения. Применительно к экспериментальному гормональному канцерогенезу роль генетических факторов доказывается, в частности, той разницей в частоте появления эстрогениндуцированных новообразований молочной железы и матки, которая обнаруживается при введении этих гормонов мышам и крысам различных линий (см. гл. 1). Одно из объяснений полового диморфизма, нередко проявляющегося различиями в частоте формирования опухолей одной и той же локализации у особей мужского и женского рода и в эксперименте, и в клинике, также имеет генетическую природу. Как само функционирование эндокринных гомеостатов, так и их регуляция — в немалой степени объект для генетических влияний. Это подтверждается, в частности, результатами исследования, недавно выполненного на одноплодных (монозиготных) и двуяйцевых (дизиготных) близнецах (первые практически идентичны генетически, в то время как вторые сходны между собой не более, чем обыкновенные сибсы, что позволяет, сравнивая такие группы, сопоставить роль генетических факторов и факторов внешней среды, — см.: Харрисон и др., 1979). При подобном анализе оказалось, что срок наступления как естественной, так и хирургической (связанной с заболеванием фибромиомой матки и метрорагиями) менопаузы на 55—69 % обусловлен генетическими факторами и, возможно, специальными генами, контролирующими прекращение репродуктивной функции и соответственно косвенно — частоту возникновения некоторых гормонозависимых опухолей (Snieder et al., 1998).

Отличаются между собой по генетической сцепленности случаи выявления таких опухолей в отдельных семьях: считается, что редкое возникновение спорадических новообразований у кровных родственников меньше связано с генетическими факторами, чем развитие т. н. семейных синдромов, которых насчитывается около 35 (Lindor et al., 1998). Среди последних могут быть выделены синдромы, наследуемые по аутосомно-рецессивному принципу (например, атаксия-телеангиэктазия, при которой существенно возрастает риск развития, в частности, рака молочной железы и рака эндометрия), и синдромы, наследуемые по аутосомно-доминантному механизму. В последнюю группу наряду с другими новообразованиями входят некоторые формы рака предстательной железы, множественные эндокринные неоплазии типа 1 и 2 (MEN-1, MEN-2) и особые сочетания рака молочной железы с раком яичников или с другими опухолями (прежде всего раком поджелудочной железы), в возникновение которых вовлечены соответственно гены-супрессоры BRCA1 и BRCA2 (Lindor et al., 1998). К числу заслуживающих упоминания особенностей BRCA-новообразований и ассоциированных с ними факторов относятся,

в частности: преимущественное выявление таких опухолей в молодом и относительно молодом возрасте, т.е. главным образом на фоне сохраненной репродуктивной функции (Lindor et al., 1998); отсутствие четкой связи или тенденция к низкому содержанию рецепторов стероидных гормонов в опухолевой ткани (см. гл. 6); рождение носителей генов BRCA1 и BRCA2 с меньшей, чем обычно, массой тела (Jernstrom et al., 1998; см. также разд. 3.2); меньшая частота обнаружения подобных опухолей у курящих, что, как предполагается, связано, с одной стороны, с влиянием курения на метаболизм эстрогенов (Brunet et al., 1998; гл. 5), а с другой — со способностью эстрогенов индуцировать экспрессию мРНК BRCA1 и BRCA2 в клеточных линиях рака молочной железы (Spillman, Bowcock, 1996).

При попытках поиска генов предрасположенности к развитию злокачественных новообразований и приравнивания последних к некоторым другим полигенным заболеваниям (Dean, 1998) не всегда учитывается, что в случае гормонозависимых опухолей существует специфическая особенность, которая стала приниматься во внимание относительно недавно. Речь идет об аллельной вариабельности (полиморфизме) генов стероидогенеза и метаболизма стероидов, которая может служить основой усиленной продукции некоторых гормонов (в частности, эстрогенов) в специализированных эндокринных клетках и вне их и — как следствие — быть источником избыточной гормональной стимуляции тканей-мишеней (Feigelson et al., 1998; Берштейн, Имянитов 1999). Полиморфными принято называть гены, которые представлены в популяции несколькими разновидностями — аллелями, что обуславливает разнообразие признаков внутри вида. Различия между аллелями одного и того же гена, как правило, заключаются в незначительных вариациях его «генетического» кода. Большинство известных полиморфизмов выражаются либо в заменах одного нуклеотида, либо в изменении числа повторяющихся фрагментов ДНК. Полиморфизмы нуклеотидных последовательностей обнаружены во всех структурных элементах генома: экзонах, интронах, регуляторных участках и т.д. Тем не менее вариации, затрагивающие кодирующие фрагменты генов и отражающиеся на аминокислотной последовательности их продуктов, встречаются относительно редко и не имеют отношения к анализируемой конкретной проблеме, для которой в первую очередь важны возможные последствия полиморфизма интронов и 5'-концевых не кодирующих последовательностей.

Анализ данного феномена в существенной степени зависит от того, насколько вариабельны собственные функции белка, кодируемого различными аллелями, что справедливо и в отношении ферментов образования и метаболизма стероидных гормонов, о которых далее пойдет речь. Следует отметить, что хотя большая часть накопленных до настоящего времени данных касается преимущественно рака молочной железы, этим злокачественным новообразо-

ванием значение полиморфизма генов ферментов стероидогенеза как потенциального фактора повышенного онкологического риска не ограничивается. В целях систематизации представляется оправданным сначала обсудить данные о генах ферментов, непосредственно участвующих в биосинтезе стероидов, а затем привести сведения об аллельном полиморфизме генов ферментов стероидного метаболизма, которые, как отмечалось ранее, также могут иметь отношение к процессу гормонального канцерогенеза (см. гл. 2). В то же время грань между этими группами ферментов весьма условна, поскольку само образование стероидов представляет собой цепь биохимических реакций, сводящуюся к формированию стероидного продукта из соответствующего предшественника.

В первую очередь остановимся на цитохроме P_{450c}17a (CYP17). Этот фермент обладает 17 α -гидроксилазной и 17,20-лиазной активностью и, в частности, способствует образованию стероидов, которые затем превращаются в андрогены — тестостерон и андростендион. Последние же являются непосредственными предшественниками эстрогенов, образование которых катализируется уже упоминавшимся в гл. 2 ферментом ароматазой. Ген CYP17 локализуется на хромосоме 10 и состоит из 8 экзонов. Его 5'-нетранслируемая область, выполняющая функции промотора, характеризуется полиморфизмом одной из пар оснований, что распознается при гидролизе продукта полимеразной цепной реакции рестриктазой MspAI. Анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов позволяет выделить при этом два аллеля — A1 и A2. Было высказано предположение, что аллель A2 обладает усиленной скоростью транскрипции; следовательно, у его носителей может наблюдаться повышение активности фермента и соответственно образования стероидов. Впервые подобное изменение было выявлено при поликистозе яичников и преждевременном облысении у мужчин, после чего стали накапливаться сведения, характеризующие распределение упомянутых аллелей у больных раком молочной железы.

Известно несколько работ такого рода, выполненных в последние 2—3 года. Хотя далеко не во всех из них была найдена связь между полиморфизмом CYP17 и риском возникновения рака молочной железы (Weston et al., 1998; Haiman et al., 1999), по данным одной из групп исследователей, генотип A1/A1 чаще наблюдается у женщин с более поздним приходом менархе — первой менструации. Этим было объяснено снижение (правда, всего в 1.3 раза) суммарного риска развития опухолей молочной железы у носительниц такого генотипа. Следует отметить, что, по наблюдениям тех же авторов, частота встречаемости в популяции «опасного», по их мнению, генотипа A2/A2 находится примерно на уровне 15 % и мало варьирует у представительниц различных этнических групп (сравнивались североамериканки, латиноамериканки, азиатки и афро-американки). Наиболее распространен гетерозиготный

тип (A1/A2): частота его носительства в популяции несколько превосходит 50 %. Существенно, что сочетание генотипов A1/A2 и A2/A2, как оказалось, особенно часто встречается у больных с вовлечением в процесс регионарных лимфатических узлов (при этом риск развития подобной далекозашедшей формы рака молочной железы повышается в 2.5 раза; $p = 0.034$) и менее свойственно локализованному варианту заболевания (Feigelson et al., 1997). Носительство некоторых аллелей CYP17 увеличивает риск возникновения рака молочной железы и у мужчин (Young et al., 1999). Установить какой-либо зависимости во встречаемости полиморфизма гена CYP17 от возраста (менопаузального статуса) больных раком молочной железы не удалось (Weston et al., 1998). В то же время при обследовании здоровых женщин репродуктивного возраста выяснилось, что те из них, для которых характерен генотип A2/A2, имеют достоверно более высокую концентрацию эстрадиола в крови на 11-й день менструального цикла и более высокий уровень прогестерона — на 22-й день (табл. 14), что с учетом роли возможного митогенного влияния комбинации эстрогенов и прогестинов на эпителий молочной железы (Pike, 1987; гл. 2 и 5) было предложено использовать как одно из объяснений механизма вовлечения полиморфизма гена CYP17 в патогенез рака молочной железы (Feigelson et al., 1998).

Когда обследовали женщин, находящихся в менопаузе, обнаружилось, что наряду с подтверждением связи генотипа A1/A1 CYP17 с более поздним приходом у них менархе (см. выше) генотипу A2/A2 сопутствует достоверно более высокий уровень в крови эстрогена и предшественников эстрогенов андростендиона и дегидроэпиандростерона в постменопаузальном возрасте (Haiman et al., 1999). Поскольку в этот период решающее значение приобретает внегонадная продукция эстрогенов (см.: Берштейн, 1998а), заслуживает внимания анализ пока относительно немногочисленных данных о возможной связи гормонального канцерогенеза с полиморфизмом гена ароматазы (эстрогенсинтетазы), или цитохрома P₄₅₀19 (CYP19). Возможно, имеет смысл напомнить, что под

Таблица 14

Средняя концентрация стероидных гормонов в крови здоровых женщин с различным генотипом по CYP17 (Feigelson et al., 1998)

Гормон, день менструального цикла	Генотип			
	A1/A1 (28)	A1/A2 (45)	A2/A2 (10)	<i>p</i>
Эстрадиол, 11-й день	148	165	233	0.04
Эстрадиол, 22-й день	212	227	271	0.06
Прогестерон, 22-й день	13.6	16.8	17.7	0.04

Примечание. Единица измерения эстрадиола — пг/мл, прогестерона — нг/мл; A1, A2 и их комбинации — различные аллели, образующие генотип; *p* — достоверность отличия данных в группе A2/A2 по сравнению с группой A1/A1; в скобках — число случаев.

внегонадной продукцией эстрогенов понимается и их синтез в некоторых опухолях (в том числе в новообразованиях молочной железы и эндометрия), но сопоставление интенсивности этого процесса с особенностями полиморфизма гена CYP19 до сих пор никак не проводилось.

Ген ароматазы человека локализуется на 15-й хромосоме и содержит 10 экзонов, причем только 9 из них (II-X) являются кодирующими. Поиском полиморфизмов в этом гене занимаются уже около 10 лет, и в одной из первых таких работ была обнаружена вариабельность тетрануклеотидных повторов в области интрона 5 на расстоянии 80 нуклеотидов от экзона 4 (Polymeropoulos et al., 1991). На основании частоты распределения 5 различных вариантов аллелей, содержащих в этом интроне соответственно 7, 8, 9, 11 и 12 тетрануклеотидных повторов, при анализе методом «случай—контроль» удалось установить, что аллель с наибольшим числом повторов (A1) встречается у больных раком молочной железы, хотя и достаточно редко (ген низкой пенетрантности), но все же примерно в 2.4 раза чаще, чем у здоровых женщин. При этом не было обнаружено каких-либо различий по полиморфизму CYP19 между больными sporadическим и семейным раком (Nedelcheva-Kristensen et al., 1998). По данным той же группы исследователей, аллель A1 выявлялся несколько чаще у тех больных, в новообразованиях молочной железы которых содержались рецепторы эстрогенов или прогестерона, чему можно было бы приписать определенное функциональное значение, если бы эти наблюдения нашли подтверждение. В то же время в другой работе было показано, что в упомянутой выше области гена CYP19 действительно выявляется аллельный полиморфизм, однако число вариантов с разным набором тетрануклеотидных повторов равняется не 5, а 8 и наибольший риск развития рака молочной железы связан с присутствием у пробандов аллеля с наиболее коротким (177 пар оснований), а не с длинным (как в работе Недельчевой-Кристенсен, — Nedelcheva-Kristensen et al., 1998) участком, содержащим эти повторы (Siegelmann-Danieli, Buetow, 1999). В ряде исследований вообще не было подтверждено значение полиморфизма гена CYP19 как фактора риска развития молочной железы (Probst-Hensch et al., 1999; Healey et al., 2000). В выполняемой нами совместно с группой Е. Н. Имянитова работе выясняется вопрос о причинах подобных расхождений. Это исследование проводится применительно к больным не только раком молочной железы, но и раком эндометрия и имеет целью сопоставить полученные данные с распределением в изучаемой популяции также полиморфизмов гена CYP17 и уровня эндогенных гормонов в крови.

Переходя к полиморфизму генов ферментов метаболизма стероидных гормонов, прежде всего необходимо остановиться на катехол-О-метилтрансферазе (КОМТ). Ей было уделено значительное внимание в гл. 2 как энзиму, способствующему инактивации

(метоксилированию) катехолэстрогенов — эстрогенных дериватов, некоторые метаболиты которых обладают канцерогенным и ДНК-повреждающим действием. В той же главе отмечалось, что снижение активности КОМТ может приводить к меньшей инактивации катехолэстрогенов со всеми вытекающими отсюда последствиями, чем и обусловлен возрастающий в последние годы интерес к анализу полиморфизма гена КОМТ — прежде всего как фактора риска развития рака молочной железы.

Следует отметить, что в исследованиях, проводившихся еще в 50—70-е гг., были обнаружены три варианта распределения активности КОМТ в человеческой популяции: высокая, промежуточная, низкая. В случае варианта с низкой активностью КОМТ (который среди европейцев встречается в 25 % случаев) в 158-м положении молекулы фермента расположен метионин (КОМТ^{Мет}), а в случае варианта с высокой активностью — валин (КОМТ^{Вал}) (Scanlon et al., 1979). Несмотря на определенную противоречивость имеющихся данных (Millikan et al., 1998), удалось показать, что аллель, кодирующий тип КОМТ с низкой энзиматической активностью, чаще представлен в ДНК клеток крови больных раком молочной железы, чем аллель, кодирующий высокоактивный вариант фермента (Lavigne et al., 1997; Thompson et al., 1998). В результате анализа участка экзона 4 гена КОМТ авторам двух последних исследований удалось показать, что у гомозигот — носителей аллеля с низкой активностью КОМТ — риск развития рака молочной железы в целом возрастает в 1.3—1.4 раза, однако в зависимости от менопаузального статуса больных в цитируемых работах были выявлены определенные различия: в соответствии с одним из исследований вероятность обнаружения опухоли молочной железы при наличии «низкоактивного» аллеля была выше у постменопаузальных больных (Lavigne et al., 1997), а в соответствии с другим — у больных репродуктивного возраста (Thompson et al., 1998). Однако объединяет обе работы то значение, которое в них придается избыточной массе тела: при носительстве аллеля гена КОМТ, кодирующего вариант фермента с низкой активностью, риск развития рака молочной железы тем выше, чем больше индекс Кетле (или индекс массы тела) (табл. 15). Таким образом, не исключено, что при определенных обстоятельствах сочетание ослабленной инактивации катехолэстрогенов с повышенной массой тела (значимым фактором риска и ухудшения прогноза, особенно при постменопаузальной форме рака молочной железы, — см. гл. 3 и 7) формирует более выраженную предрасположенность к опухолевому росту, чем каждый из этих факторов в отдельности. У китайок, живущих на Тайване, аналогичным эффектом обладает комбинация «низкоактивного» варианта КОМТ не только с избытком массы тела, но и с более длинным репродуктивным периодом (числом лет между моментом прихода менархе и возрастом наступления менопаузы), а также с носительством «опасного»

**Зависимость риска развития рака молочной железы
от КОМТ-генотипа и массы тела обследуемых**
(А — по: Lavigne et al., 1997; Б — по: Thompson et al., 1998)

Генотип	Показатель степени риска			
	А		Б	
	ИМТ < 23	ИМТ > 27	ИМТ < 25	ИМТ > 25
	ОР		ОР	
Кодирующий высокую актив- ность КОМТ	1.0	1.0	1.0	1.0
Кодирующий низкую актив- ность КОМТ	1.8	5.7	0.9	3.6

Примечание. ОР — относительный риск, ИМТ — индекс массы тела (индекс Кетле), КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза, А — больные репродуктивного возраста, Б — больные в менопаузе.

(A2/A2) генотипа CYP17 (Huang et al., 1999). Исходя из этих наблюдений, особенности полиморфизма гена КОМТ (как при самостоятельном анализе, так и вкпе с изучением полиморфизма некоторых иных генов) несомненно заслуживают дальнейшего исследования применительно к патогенезу не только рака молочной железы, но и ряда других эстрогензависимых опухолей, включая рак эндометрия.

Различная предрасположенность к последнему заболеванию, как выяснилось (см. ниже), частично обусловлена носительством определенного аллеля гена цитохрома P₄₅₀ 1A1. Данный фермент относится к числу многофункциональных; в частности, он сочетает в себе свойства как катализатора метаболических превращений канцерогенных полиароматических углеводов (внося свой вклад в активность соответствующей арилгидроксилазы), так и 2-гидроксилазы эстрогенов, т. е., иными словами, способствует образованию одной из форм катехолэстрогенов (Spink et al., 1998). В контексте настоящего изложения это обстоятельство, а также тот факт, что формирующиеся под влиянием цитохрома P₄₅₀ 1A1 2-гидроксиэстрогены снижают активность КОМТ и препятствуют инактивации канцерогенных и генотоксичных 4-гидроксиэстрогенов (см. разд. 2.2), представляются существенно значимыми.

В структуре CYP 1A1 выявлено несколько вариантов полиморфизма: MspI-«чувствительный» в 3'-области гена; замена аденина гуанином в экзоне 7; вариант, определяемый этнической принадлежностью (т. н. афро-американский), в интроне 7 и др. Афро-американский вариант полиморфизма, или AA-генотип, как оказалось, является фактором риска развития аденокарциномы легких (но не других гистологических типов легочных опухолей). При новообразованиях, которые являются, по общему мнению, более гормонозависимыми, никакой связи с носительством AA-генотипа ус-

тановлено не было, но была обнаружена значимость аллельного полиморфизма по другим изученным сайтам. Так, превалирование CYP 1A1^{Вал/Вал}-генотипа увеличивает опасность возникновения далекозашедшего рака предстательной железы в возрасте до 65 лет, т. е. у относительно молодых мужчин. MspI-генотип, по данным одной из работ, повышает риск развития рака молочной железы в 9.7 раза у афро-американок и примерно в 1.5 раза — у представительниц европеоидной расы; какой-либо зависимости от возраста, менопаузального статуса больных и фактора курения при этом установлено не было (Taioli et al., 1995). В другом исследовании и MspI-генотип, и экзон 7-генотип значимо (до 3—5 раз) повышали риск развития рака молочной железы, но только в том случае, если обследуемые были курильщицами и притом начинали курить в юности в возрасте до 18 лет (Ishibe et al., 1998). Хотя четкой связи курения с возникновением рака молочной железы не установлено, многолетнее воздействие табачного дыма приводит к заметным изменениям метаболизма эстрогенов и к модификации их разнообразных эффектов (см. гл. 5). В то же время, поскольку и при раке тела матки (где курение является своеобразным фактором «антириска») установлено, что аллельный полиморфизм по MspI-генотипу и по экзон 7-генотипу в 3—4 раза повышают вероятность развития этого заболевания (Esteller et al., 1997), следует допустить, что связь генного полиморфизма с нарушением образования/метаболизма стероидов и с последующим возникновением новообразований хотя и может быть модифицирована под влиянием курения, но несомненно имеет и самостоятельное значение.

Заметной (до 40 %) гомологией со структурой гена CYP 1A1 обладает ген CYP 1B1, являющийся в функциональном отношении 4-гидроксилазой эстрогенов (см. разд. 2.2). В экзоне 3 CYP 1B1 обнаружены три аллельных полиморфизма, один из которых (с генотипами Вал/Вал и Вал/Лей) у европеоидов встречается существенно реже (40.9 %), чем у афро-американцев (69.5 %; $p < 0.0001$). Напротив, другой аллель, кодирующий серин, в первой этнической группе встречается в 5.5 раз чаще, чем во второй (соответственно в 17.4 и 3.4 % наблюдений). При этом опухоли молочной железы у представительниц белой расы — носительниц аллеля, кодирующего валин, характеризуются достоверным ($p < 0.02$) увеличением в них содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона (Bailey et al., 1998), что, возможно, свидетельствует о связи полиморфизма генов ферментов стероидогенеза не только с возникновением новообразований репродуктивной сферы, но и с их гормоночувствительностью (см. также гл. 6).

Многофункциональное семейство глутатион-S-трансферазы (ГСТ) играет существенную роль как в метаболизме канцерогенов, липидов, продуктов свободнорадикальных реакций и т. д., так и в обмене катехолэстрогенов. В случае катехолэстрогенов ГСТ выполняет роль детоксифицирующего агента, обеспечивая, в частности,

конъюгацию генотоксических эстрогенных метаболитов с глутатионом, что вызывает их инактивацию, как и конъюгация с N-ацетилцистеином и цистеином (Cao et al., 1998; Zhu, Conney, 1998; гл. 2). Известно несколько типов ГСТ и соответственно типов полиморфизма генов этого фермента. Естественно, что здесь мы кратко упомянем только о том варианте, который имеет отношение к стероидогенезу. Хотя в ряде работ достоверной связи аллельного полиморфизма ГСТ с риском развития рака молочной железы выявить не удалось, в одном из исследований при т.н. ноль-генотипе ГСТ- μ (проявляющемся низкой активностью фермента) риск возникновения данного заболевания был повышен в 2.1 раза, при постменопаузальной форме последнего — в 2.5 раза (Helzlsouer et al., 1998), а при сочетании ГСТ-ноль с генотипом, свойственным низкой активности КОМТ (см. выше), — в 3.5 раза (Lavigne et al., 1997). Более того (и это в определенном смысле соответствует данным, приводившимся ранее), при индексе Кетле со значением, превышающим 24.5, носительство аллельного полиморфизма типа ГСТ- μ -ноль (по сравнению с пробандами с более низкой массой тела) увеличивало риск обнаружения рака молочной железы в 7 раз (Helzlsouer et al., 1998), что говорит само за себя.

В последнее время уделяется существенное внимание полигенной модели предрасположенности к развитию рака предстательной железы (Ross et al., 1998). Если применительно к генезу рака эндометрия и рака молочной железы акцент делается на аллельном полиморфизме генов, ассоциированных с продукцией и метаболизмом эстрогенов, то в случае изучения опухолей предстательной железы лидирует анализ генов, в большей степени связанных с образованием, обменом и действием мужских половых гормонов — андрогенов. Правда, один ген среди кандидатов на роль маркера генетической предрасположенности — это уже упоминавшийся CYP17. Кодируемый данным геном фермент, способствуя биосинтезу андрогенов — тестостерона и андростендиона, создает условия для образования соответственно эстрадиола и эстрона, предшественниками которых являются упомянутые андрогенные гормоны. Ряд других генов являются объектом для поиска аллельного полиморфизма и предрасположенности к развитию рака предстательной железы: это ген 5 α -стероидредуктазы II типа (обеспечивает превращение тестостерона в дигидротестостерон), ген 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы II типа (катализирует инактивацию последнего вновь в тестостерон) и ген рецептора андрогенов, играющего, как и ряд других стероидных рецепторов (см. гл. 1, 6), роль транскрипционного фактора (Ross et al., 1998; Ruijter et al., 1999). Возможно, наиболее важным из полученных пока результатов является тот факт, что генотип, гомозиготный по валину в кодоне 89 гена 5 α -стероидредуктазы, встречается в 2 раза реже у японцев и китайцев, чем у афро-американцев, что сочетается у последних с более высоким уровнем андростандиолглюк-

уронида в крови и, главное, с более высокой заболеваемостью раком предстательной железы (Ross et al., 1998). В 1.7 раза повышен риск развития этой опухоли у носителей генотипа A2/A2 CYP17 (Lunn et al., 1999).

Как уже отмечалось, генетические факторы характеризуются различной значимостью: от генов с высокой пенетрантностью (сочетающихся с очень высокой степенью онкологического риска) до кажущихся менее существенными отклонений на уровне аллельного полиморфизма. Тем не менее, как видно из представленных выше примеров, полиморфизм генов ферментов стероидогенеза и метаболизма стероидов, особенно в тех случаях, когда носительство различных его вариантов комбинируется между собой или с другими не менее важными параметрами, принадлежит к числу показателей, заслуживающих внимания, изучения и, возможно, — в будущем — включения в набор тестов для выявления повышенного онкологического риска. Представляется весьма перспективным сопоставление определенных генотипических характеристик с их фенотипическими проявлениями на уровне некоторых гормонально-метаболических показателей (как, например, в последнем случае, касающемся рака предстательной железы). Пока неясно, имеется ли какая-либо связь особенностей аллельного полиморфизма генов стероидогенеза, а также генов, контролирующих развитие инсулинорезистентности (например, гена гликогенсинтазы, гексокиназы II, промотора гена фактора некроза опухолей и др.; см. также гл. 3), с формированием условий для преимущественной реализации одного из двух основных типов гормонального канцерогенеза — промоторного или генотоксического. В то же время есть основания полагать, что наряду с возрастными особенностями организма (см. гл. 3) одним из модификаторов этого процесса может быть и влияние экзогенных факторов, т. е. факторов внешней среды. Этот вопрос рассматривается в следующей главе.

Глава 5. ВНЕШНЯЯ СРЕДА И ГОРМОНАЛЬНЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ

5.1. Физические факторы и химические канцерогены

Расхожая формула «Здоровье это возраст $\pm$ образ жизни» лишь подтверждает имеющиеся достаточно строгие представления о том, что наряду с генетическими и онтогенетическими факторами (Харрисон и др., 1979; Дильман, 1987, 1994) условия обитания людей и особенности их взаимодействия с внешней средой оказывают несомненное влияние на онкологическую заболеваемость, включая и гормонозависимые опухоли. Давно установлено, что зависимость смертности собственно «от возраста» у человека тем меньше, чем больше патогенное воздействие экзогенных факторов. Хотя «гипотеза экологического кризиса» в этом плане далеко не всегда находит подтверждение (Гаврилов, Гаврилова, 1991), существует значительное число т. н. экологически опасных факторов, являющихся модификаторами канцерогенеза (Худoley, Мизгирев, 1996), в том числе гормонального. Мы коснемся данной проблемы достаточно избирательно и не всегда пропорционально объему имеющейся информации, поскольку необходимо оттенить преимущественно те моменты, которые представляются нам наиболее важными. В этом отношении следует отметить, что некоторые вопросы уже частично обсуждались (например, бластомогенный эффект экзогенных эстрогенов, вводимых трансплацентарно, — см. гл. 3). Другие — в частности роль климато-температурных и световых факторов — могут быть, по крайней мере в определенной степени, ассоциированы с этногеографическими особенностями заболеваемости раком (см. гл. 4). Третьи же (влияние тех же световых, в частности избыточного освещения или темноты, а также иных физических факторов типа микроволн и электромагнитных полей) хотя и связаны с некоторыми «про- или антинеопластическими» изменениями в состоянии эндокринной системы (прежде всего ее гонадотропной и эпифизарной функции, — Stevens et al., 1992; Feychting et al., 1998) и заслуживают несомненного внимания (Анисимов, 1997), не являются здесь предметом специального рассмотрения.

К факторам внешней среды, способным оказывать влияние на продукцию ряда гормонов и их эффект на ткани-мишени, относится и воздействие радиации. Влияние облучения в первую очередь определяется его дозой, что демонстрируется, например,

теми изменениями в стероидогенезе, которые выявляются при лучевой терапии области малого таза. Влияние естественного радиационного фона тоже подвергалось изучению в этом отношении: проводился, в частности, анализ отдаленных последствий в состоянии репродуктивной функции у лиц, находившихся в зоне аварий на атомных электростанциях или участвовавших в их ликвидации. Хотя по косвенным признакам можно прийти к выводу об определенном угнетении интенсивности эстрогенообразования при такого рода воздействиях, не исключаются и качественные изменения в биосинтезе стероидов со сдвигом в сторону усиленной продукции катехолэстрогенов. Последние же (благодаря превращению в особого рода метаболиты), как отмечалось, могут выступать скорее в роли инициаторов, чем промоторов гормонального канцерогенеза (см. гл. 2). В то же время представлены сведения о том, что эстрадиолбензоат, введение которого крысам линии Вистар предшествовало их облучению γ -лучами, сенсибилизировал эпителий молочных желез животных к иницилирующему эффекту радиации и, помимо этого, оказывал влияние на гормонозависимость возникающих позднее опухолей (Inano et al., 1995).

Активно и достаточно давно (включая исследования Л. Ф. Ларионова (1938) по дегтярному раку) изучается вовлечение эндокринной системы в процесс опухолевого роста, индуцированного химическими канцерогенами различных классов, равно как и воздействие этих, попадающих в организм, как правило извне, факторов на продукцию гормонов и функциональное состояние желез внутренней секреции. По относительно старым, но не потерявшим своего значения данным, некоторые из таких соединений обладают способностью к усилению как конверсии андрогенов в эстрогены на периферии, так и превращения последних в катехолэстрогены типа 2-гидроксиэстрона (Jellinek, 1966). Изменяя секрецию ряда гипофизарных гормонов, в частности пролактина, и стероидогенез (см.: Дильман и др., 1990), полициклические углеводороды типа диметилбензантрацена (ДМБА) или метилхолантрена реализуют свой канцерогенный эффект нередко при существенном участии гормональных факторов, и прежде всего эстрогенов, а также инсулина и некоторых других (Welsch, 1985). В частности, было показано, что если сразу или в течение первых 6 дней после введения крысам метилхолантрена подвергнуть их овариэктомии, это препятствует развитию опухолей молочных желез или существенно снижает частоту возникновения последних. Однако если произвести упомянутую операцию в более поздние сроки, никакого изменения в числе новообразований не происходит, что свидетельствует о роли фактора времени и состояния ткани-мишени применительно к эффективному взаимодействию гормонов и канцерогена на этапе инициации неопластической трансформации (Dao, 1962). Соответственно у крыс с определенными нарушениями эстрального цикла ДМБА-индуцированные опухоли молочных желез возникали чаще,

чем у животных с устойчивым циклом (Туркевич, Самунджан, 1975), а введение с целью индукции тех же новообразований метилнитрозомочевины в период эструса и проэструса было более эффективным, чем в период метаэструса, и коррелировало с селективной динамикой в эпителии молочных желез в ходе цикла активности фермента, участвующего в процессе репарации ДНК, — O⁶-алкилгуанинтрансферазы (Chang et al., 1993). В широком смысле признается, что изменение под влиянием гормонов метаболизма, фармакокинетики и эффекта канцерогенов — реальная демонстрация модифицирующей роли гормональных факторов в канцерогенезе, независимо от того, в каких органах или тканях при этом возникают опухоли (Lijinsky, 1996). Таким образом, «наложение» действия гормона и канцерогена на один и тот же тканевой объект, так же как и изменение их продукции/метаболизма под влиянием друг друга, — значимое свидетельство взаимодействия эндогенных и экзогенных факторов, которое оказывает модулирующее влияние на возникновение опухоли и ее последующее развитие. В этом отношении существенно, что некоторые соединения, не являющиеся истинными канцерогенами или обладающие достаточно слабым канцерогенным эффектом, при комбинировании с гормонами демонстрируют заметное усиление этих свойств, что может иметь и прикладное значение. Так, при неонатальном введении синтетического аналога тимидина 5-бром-2'-дезоксисуридина (БДУ) самкам мышей BALB/c к 80-й неделе эксперимента аденокарциномы молочной железы возникали лишь у 9.7 % животных. У мышей, которым начиная с 3-месячного возраста на протяжении 15 нед еженедельно вводили по 5 мкг эстрадиолбензоата, те же опухоли были обнаружены в 15.8 % наблюдений, однако сочетание БДУ и эстрогена в описанном режиме увеличивало частоту возникновения этих новообразований в 5—8 раз — до 80.5 % (Осипова, Анисимов, 1992).

5.2. Ксено- и фитоэстрогены, особенности питания, малоподвижный образ жизни

Не простым является вопрос о самостоятельной канцерогенной активности другой большой группы химических соединений, выявляемых в среде обитания человека, — ксеноэстрогенов. Эта группа не только велика, но и не однородна по структуре и особенно свойствам входящих в нее веществ, хотя некоторые элементы сходства между ними позволяют условно рассматривать их как одно целое. Не включая сюда фитоэстрогены, которые уместнее анализировать в разделе, посвященном факторам питания (см. далее), следует отметить, что под термином «ксеноэстрогены» принято понимать в первую очередь органохалогены, к которым относятся, в частности, полихлорбифенилы, диоксины и диокси-

ноподобные вещества, некоторые пестициды и их производные, а также ряд других соединений (Худолей, Мизгирев, 1996; Safe, McDougal, 1997). Часть из этих веществ имеет структурное сходство со стильбеновым эстрогеном диэтилстильбэстролом (рис. 14). Подобные субстанции нередко называют также «эндокринными разрушителями» (endocrine disruptors, — см.: Keith, 1997) из-за их способности «разрывать» многие связи, присущие нормальному функционированию эндокринной системы. Особенностью таких соединений является крайне высокая токсичность, достаточно длительный период полураспада, попадание во внешнюю среду в результате активной промышленной деятельности, при производстве многих химических веществ и полимеров, сжигании осадков сточных вод, лесных пожарах и т. д. Контакт с органохалогенами сопровождается развитием разнообразных патологических состояний. В частности, диоксины и диоксиподобные соединения вызывают повреждения и заболевания кожи и волосяного покрова (включая гиперпигментацию и гирсутизм), расстройства функций поджелудочной железы и печени, нейropsychические отклонения (ухудшение сна, депрессию, головные боли, ухудшение слуха, зрения и обоняния), целый ряд системных эффектов (похудание, гиперлипидемию, снижение либидо и т. п.). Часть органохалогенов, по данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), признана канцерогенной для животных, а некоторые считаются безусловно канцерогенными и для человека (Худолей, Мизгирев, 1996; Турусов и др., 1998).

Прежде чем перейти к анализу имеющихся материалов о возможной связи ксеноэстрогенов с развитием новообразований в гормонозависимых тканях, необходимо подчеркнуть, что условно выделяют три основные точки приложения биохимических эффек-

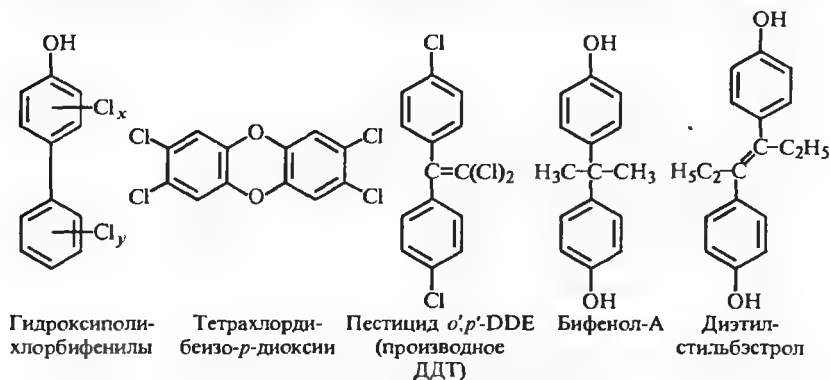


Рис. 14. Структура некоторых ксеноэстрогенов, принадлежащих к группе органохалогенов (по: Safe, McDougal, 1997).

Для сравнения представлена и структура диэтилстильбэстрола.

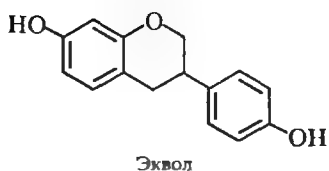
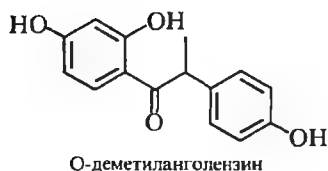
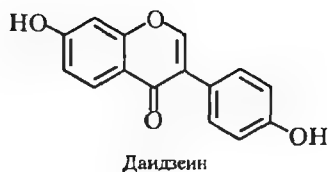
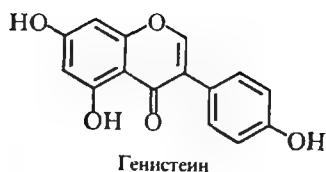
тов многих подобных субстанций: влияние на активность ферментов, ростовых факторов (включая цитокины) и гормонов. Что касается влияния на гормональный статус, то в этом случае отмечают способность органогамогенов, в частности диоксинов, изменять продукцию не только стероидов, но и тиреоидных гормонов, мелатонина, гастрин и инсулина (Birnbauм, 1995), что не позволяет сводить их эффект только к про- или антиэстрогенному действию. Тем не менее именно этим свойствам ксеноэстрогенов уделяется наибольшее внимание, в том числе в связи с проблемой гормонального канцерогенеза.

Среди всего многообразия таких соединений может быть выделено несколько «модельных», у которых эстрогеноподобный или, наоборот, антиэстрогенный эффект выявляется с большим постоянством. К числу первых относится, в частности, бифенол-А, используемый при производстве пластика. Он стимулирует пролиферацию эстрогензависимой линии рака молочной железы MCF-7, индуцирует в ней образование рецепторов прогестерона и усиливает (хотя и в 1000—5000 раз слабее, чем эстрадиол) секрецию пролактина клетками гипофиза, демонстрируя тем самым свои эстрогенные свойства (Feldman, 1997). Ко второй группе может быть причислен широкоизвестный 2,3,7,8-тетрахлордибензо-р-диоксин (ТХДД, или TCDD в английской транскрипции), который способен предотвращать индуцированное эстрогенами увеличение массы матки и активности пероксидазы у овариэктомированных крыс и снижает содержание рецепторов прогестерона и эстрогенов в ткани матки (Astroff, Safe, 1990). Тем не менее трудно решить, следует ли относить ТХДД и его аналоги к веществам только с антиэстрогенными свойствами, поскольку имеются примеры и другого рода (в частности, в отношении влияния ТХДД на половое развитие). Не совсем ясно, как может модифицироваться эффект ТХДД при сочетании с другими органогамогенами; поднимается вопрос о дозной зависимости, ткане- и видоспецифичности действия подобных субстанций (Feldman, 1997). Наконец, влияние некоторых органогамогенов, опосредуемое изменением активности различных ферментов, может проявляться и на уровне метаболизма эстрогенов, способствуя образованию продуктов со свойствами, далекими от исходных свойств самих диоксинов и диоксиноподобных веществ. В частности, важная особенность ТХДД — его упоминавшаяся ранее способность индуцировать в некоторых тканях (в том числе в эпителии молочных желез) цитохромы 1A1 и 1B1, которые являются соответственно 2- и 4-гидроксилазой эстрогенов и катализируют образование 2- и 4-катехолэстрогенов (Spink et al., 1998). Последние же, как уже неоднократно отмечалось, обладают и эстрогенной, и достаточно мощной канцерогенной активностью, сочетающейся с выраженным ДНК-повреждающим эффектом (см. гл. 2). В то же время когда интактные и овариэктомированные крысы линии Спрейг-Доули в течение 30 нед получали ТХДД, ге-

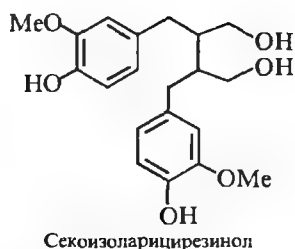
нотоксическое повреждение печени, оцениваемое по содержанию в ней 8-гидроксидезоксигуанозина, было выражено только у первых, свидетельствуя, по мнению авторов работы, о ведущей роли в этом повреждении эндогенных эстрогенов, которые усиленно превращались в катехолэстрогены под влиянием ТХДД и способствовали гепатоканцерогенезу (Tritscher et al., 1996).

Другим примером влияния органохалогенов на метаболизм эстрогенов является приписываемая некоторым пестицидам (ДДТ, его дериватам типа о',р'-DDE, атрозину, кепону и др.) способность увеличивать в тканях-мишенях и моче соотношение 16- α -гидроксистерон/2-гидроксистерон в пользу первого, тем самым усиливая его предполагаемые канцерогенный и генотоксический эффекты (Bradlow et al., 1995; см. также гл. 2). В сочетании с возможным своеобразным влиянием ряда органохалогенов на тканевую чувствительность к эстрогенам (см. гл. 6), установлением корреляции между концентрацией о',р'-DDE в крови и заболеваемостью раком молочной железы (Wolff et al., 1993), предположением, что в наибольшей степени эпителий молочных желез чувствителен к влиянию ДДТ и ТХДД в период полового созревания и юности (когда он активно пролиферирует) (Ardies, Dees, 1998), и некоторыми другими наблюдениями это позволило заключить, что ксеноэстрогены могут рассматриваться как фактор риска развития некоторых гормонозависимых опухолей, включая рак молочной и предстательной желез, тестикул и др. (Arcos, 1996). Тем не менее эпидемиологические и экспериментальные данные противоположного характера (Feldman, 1997; Safe, McDougal, 1997) пока не позволяют считать этот вопрос окончательно решенным.

Как уже отмечалось, к числу ксеноэстрогенов могут быть отнесены и фитоэстрогены, свойства которых — в целом оправданно — нередко анализируют применительно к проблеме «питание и рак». При этом следует подчеркнуть, что если в случае уже упоминавшихся ксеноэстрогенов типа диоксинов, пестицидов и др. акцент делается на их канцерогенности или роли в качестве возможных факторов риска развития некоторых гормонозависимых новообразований, то фитоэстрогены привлекали и привлекают к себе внимание прежде всего как потенциальные природные противоопухолевые средства (см. гл. 8). По своей химической структуре фитоэстрогены подразделяются на изофлавоноиды и лигнаны. Первые представлены, в частности, генистеином, даидзеином и экволом, а вторые — энтеролактоном и энтеродиолом (рис. 15). Изофлавоноидов довольно много в сое, а лигнанов — в злаках, семенах, ягодах и орехах. Высвобождение этих соединений из пищи и их дальнейший метаболизм происходят при участии кишечной микрофлоры. Было показано, что люди, потребляющие много сои и зерновых типа риса (например, японцы), экскретируют с мочой значительно больше изофлавоноидов и лигнанов, чем люди, проживающие в Европе и Северной Америке



Изофлавоноиды



Лигнаны

Рис. 15. Структура основных лигнанов и изофлавоноидов.

и питающиеся в «западном» стиле. В этом отношении существенно, что, по данным, полученным нами совместно с проф. Адлеркрейтцем (Н. Adlercreutz, Хельсинки), количество выделяемых с мочой лигнанов и изофлавоноидов у менопаузальных женщин, живущих в разных странах, заметно различается: в Санкт-Петербурге (Россия) этот показатель занимает промежуточное положение, будучи более высоким, чем в Финляндии и США, но значительно более низким, чем в Японии (табл. 16). Между тем именно обрат-

**Выведение фитоэстрогенов с мочой (нМ/24 ч) у женщин,
находящихся в менопаузе**

Страна	Энтеро- лактон ³	Энтеродиол ³	Даидзеин ⁴	О-деметил- анголензин ⁴	Эквол ⁴
Финляндия ¹	1.71	161	35	1.45	42
США ¹	2.03	169	60	8.45	59
Россия ²	4.04	321	354	20.9	87
Япония ¹	0.89	417	2560	513	562

¹ По: Adlercreutz, Mazur, 1997.

² Берштейн и др., 1999а.

³ Лигнан.

⁴ Изофлавоноид.

ная корреляция между уровнем экскреции фитоэстрогенов и частотой заболеваемости гормонозависимыми опухолями в различных популяциях позволила предположить, что более высокое потребление лигнанов и изофлавоноидов с пищей оказывает задерживающее влияние на возникновение и рост новообразований (Adlercreutz, Mazur, 1997).

Этот эффект объясняют, в частности, своеобразием данных соединений, которое проявляется (после уже упоминавшихся их метаболических превращений в организме под воздействием кишечных бактерий) комбинацией проэстрогенных и антиэстрогенных свойств. Слабые эстрогенные свойства фитоэстрогенов характеризуются, в частности, их способностью к стимуляции биосинтеза половые гормоны связывающего глобулина и соответственно к уменьшению доли свободных эстрогенов в циркуляции, а антиэстрогенное действие этих нутриентов регистрируется по ингибированию под их влиянием связывания истинных эстрогенов с рецепторами (Adlercreutz, Mazur, 1997). Лигнаны, а также флавоноиды могут угнетать в некоторых тканях и активность ароматазы (эстрогенсинтетазы), что, вероятно, также может объяснять их противоопухолевое действие. Помимо модификации стероидогенеза и эффектов стероидных гормонов фитоэстрогены, как полагают, способны оказывать влияние на клеточную дифференцировку и пролиферацию, неоангиогенез, выработку ростовых факторов и т. д. Тем не менее и сведения такого рода, и сами эффекты лигнанов и изофлавоноидов не всегда однородны, что может быть объяснено как их зависимостью от концентрации эндогенных эстрогенов (Adlercreutz, Mazur, 1997), так и некоторыми трудностями, возникающими при попытках строгого разграничения эффектов фитоэстрогенов и других компонентов диеты (Tham et al., 1998).

Действительно, многие эпидемиологические и иные наблюдения свидетельствуют о том, что характер питания необходимо относить к числу тех факторов внешней среды, которые с помощью разнообразных механизмов могут оказывать реальное модифици-

рующее воздействие на организм и на частоту возникновения в популяции гормонозависимых новообразований. Применительно к проблеме ожирения, различных типов макросомии и особенностей жирового компонента диеты этот вопрос достаточно подробно был рассмотрен нами ранее (Берштейн, 1997). В последнее время значительное внимание уделяется роли увеличенного соотношения $\omega 6/\omega 3$ -полиненасыщенных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности (Stoll, 1998). Как синдром инсулинорезистентности (что отмечалось в предыдущих главах), так и избыток пищевого жира сочетаются с повышением в крови концентрации ингибитора-1 активатора плазминогена (Reaven, 1995) и таким образом через систему протеаз и регуляции свертывания могут дополнительно стимулировать процесс инвазии и опухолевой прогрессии.

В то же время прямолинейное утверждение о важности избытка животного жира в пище как фактора повышенного онкологического риска далеко не всегда находит поддержку. Ныне принято считать, что в наибольшей степени данный фактор имеет отношение к развитию рака предстательной железы, а не молочной железы, эндометрия и толстой кишки, как полагали ранее. Тем не менее поскольку в отношении развития колоректального рака опасность избыточного потребления «красного мяса» (говядины) не отрицается, а этот сорт мяса богат жиром, данный вопрос нельзя считать окончательно решенным (Willett, Trichopoulos, 1996). При разработке онкологического аспекта проблемы признаются важными те особенности, которые были свойственны питанию человека в детстве и юности, т. е. в период быстрого роста в длину. Отмечается, что характер диеты сказывается на продукции не только стероидов, но и гормонов гипофиза, тиреоидных гормонов, инсулина, энтеринных гормонов (включая гастрин), инсулиноподобного и других ростовых факторов, а также ассоциированных с развитием инсулинорезистентности и типом ожирения и секретируемых жировой тканью гормона лептина, фактора некроза опухолей- α и т. д. (Reaven, 1995; Берштейн, 1997; De Couerten et al., 1997). Такое разнообразие и эффектов, и самой диеты современного человека, естественно, затрудняет обработку соответствующих сведений и является одной из причин того, что применительно к проблемам онкологии до настоящего времени наиболее часто целью подобного анализа была оценка особенностей эстрогенообразования.

Чтобы доказать, что диета может оказывать влияние на метаболизм и концентрацию эстрогенов в циркуляции, использовались различные методологические подходы. Так, подвергались сравнительному обследованию представители различных этнических групп (например, североамериканцы и европейцы с жителями азиатских стран), вегетарианцы и невегетарианцы, а также люди, не соблюдающие диету или выполняющие определенные диетические предписания (в том числе изменяющие соотношение белков и

углеводов в своем рационе, ограничивающие количество потребляемых жиров и т. д.). Был сделан вывод о том, что особенности питания могут изменять рециркуляцию эстрогенов в системе кишечник—печень, соотношение связанных и свободных («биологически активных») форм этих гормонов, образование различных их дериватов и метаболитов, включая катехолэстрогены. Показано, в частности (о чем частично говорилось в гл. 4), что соотношение 2-гидроксистерона и обладающего канцерогенными и генотоксическими свойствами (см. гл. 2) 4-гидроксистерона у женщин из стран Юго-Восточной Азии ниже, чем у североамериканок, использующих «западный тип» диеты. Величина упомянутого соотношения, равно как и некоторых других параметров метаболизма эстрогенов, позитивно коррелировала с долей калорий рациона, обеспечиваемой жирами, и с соотношением жир/пищевые волокна и негативно — с количеством потребляемых за день углеводов (Adlercreutz et al., 1994). В комплексе с некоторыми другими упоминавшимися фактами эти наблюдения не дают основания считать, что представления о связи избытка жира в пище с гормональным канцерогенезом должны быть полностью отвергнуты.

Помимо оценки влияния макронутриентов (жиров, белков, углеводов) не следует упускать из виду и гормонопосредованные эффекты ряда микроэлементов. В этом отношении заслуживает внимания, в частности, дефицит цинка, присущий старению и некоторым другим состояниям и сочетающийся как с усилением внегонадного эстрогенообразования, так и с угнетением гормональной функции тимуса (Fabris et al., 1997) — важного элемента иммунной системы и системы противоопухолевой резистентности. Алкоголь при соблюдении физиологических нормативов питания не относится к числу макронутриентов, но некоторые его свойства (включая индивидуальные различия в потреблении) давно привлекали внимание эпидемиологов и других специалистов в области онкологии (см. ниже).

Прежде чем перейти к этому вопросу, необходимо подчеркнуть, что хотя двигательная активность человека, конечно, не является фактором внешней среды и будет еще рассматриваться в разделе, посвященном профилактике гормонального канцерогенеза (см. гл. 8), она бывает настолько тесно и своеобразно связана с влиянием некоторых рассматриваемых здесь экзогенных факторов, что краткий анализ ее «собственных» эффектов, имеющих отношение к проблеме, будет вполне уместен. При этом, очевидно, следует различать последствия «хронического» (профессионального) занятия спортом, умеренно повышенных разумных физических нагрузок и, напротив, их ограничения до неразумных пределов. У профессиональных спортсменок (с определенной поправкой на их спортивную специализацию) преобладают макронарушения, проявляющиеся дисменореей и даже аменореей, а у юных девушек — уменьшением содержания жира в теле, гипопин-

сулинемией и нередко задержкой менархе. Эти сдвиги сочетаются с более низкой концентрацией классических эстрогенов и прогестерона в крови и с усилением 2-гидроксилирования эстрона, что в совокупности может быть и следствием и причиной изменений в продукции гонадотропинов. Если женщины занимаются спортом не с соревновательной целью, а для отдыха, когда физические нагрузки относительно невелики, но достаточно регулярны, то в этом случае при сохранении нормального менструального цикла уровень эстрогенов (эстрадиола) в их крови все равно достоверно ниже, чем у женщин, ведущих сидячий образ жизни. Умеренная степень предварительно достигнутой физической тренированности предотвращает нежелательное повышение уровня 4-гидроксикатехолэстрогенов в ответ на острую и интенсивную физическую нагрузку и, как предполагается, благодаря этому и иным механизмам снижает риск развития рака молочной железы у молодых женщин (De Cree et al., 1997).

Опасность возникновения опухолей репродуктивной системы снижена также у менопаузальных женщин, в студенческие годы непрофессионально занимавшихся спортом, и одну из причин этого видят в некотором укорочении т. н. активного периода (интервала между сроками наступления менархе и менопаузы) и в ослаблении эстрогенной стимуляции тканей-мишеней (Frisch et al., 1987). В том же случае, когда женщины уделяют недостаточное внимание регулярной физической нагрузке непосредственно в менопаузальном возрасте, то выявляется негативная корреляция между интенсивностью этой нагрузки и уровнем эстрогенов в крови, что представляется, безусловно, важным, независимо от того, связано ли это с изменением состава тела (содержанием жира в теле) у таких женщин или с другими факторами, модифицирующими у них интенсивность внегонадной продукции эстрогенов и риск развития гормонозависимых опухолей (Берштейн, 1998а).

5.3. Употребление алкоголя и курение

Не останавливаясь здесь подробно на эпидемиологических аспектах, отметим, что потребление спиртных напитков в умеренных количествах рассматривается ныне как фактор риска развития рака молочной железы (Willett, Trichopoulos, 1996) и при объяснении этого феномена, так же как и в ряде других ситуаций, чаще всего используются данные о возможном изменении процесса эстрогенообразования. Складывается впечатление, что следует различать изменения продукции и метаболизма эстрогенов у хронических алкоголиков и сдвиги в этих же процессах при умеренном потреблении спиртных напитков, а также принимать во внимание, о каком периоде жизни идет речь. В частности, суточная доза алкоголя позитивно коррелирует с уровнем эстрогенемии у беремен-

ных женщин, а пренатальное спайивание спирта с питьевой водой в сочетании с постнатальным введением эстрогенов повышает частоту возникновения пролактином гипофиза у крыс (Gottesfeld et al., 1992). У пременопаузальных женщин, обследовавшихся на 5—7, 12—15 и 21—23-й дни менструального цикла, по одним данным, употребление алкоголя не оказывало достоверного влияния на концентрацию эстрадиола, эстрона и эстрон-сульфата, но способствовало увеличению уровня предшественника эстрогенов — андростендиона — в крови, а, по другим данным, ежедневный прием 30 г спиртных напитков в течение 3 последовательных циклов приводил к достоверному повышению уровня эстрогемии и экскреции эстрогенов с мочой в период овуляторного пика и лютеиновой фазы (Dorgan et al., 1994). У женщин, находящихся в менопаузе, умеренное потребление алкоголя (не более 12 г/день), по сводным данным, преимущественно не оказывало влияния на уровень эстрогенов в крови (Purohit, 1998). В совокупности это позволяет прийти к заключению, что овариальный синтез эстрогенов более чувствителен к воздействию алкоголя, чем внегонадный, и не исключено, что одна из причин накопления при этом эстрогенов в циркуляции связана с ослаблением их клиренса (Берштейн, 1998a; Purohit, 1998).

Еще одна «точка приложения» воздействия алкогольных напитков — формирование особого рецепторного статуса (модификация гормоночувствительности ткани-мишени) (см. гл. 6). Кроме того, важное наблюдение было сделано в следующем эксперименте. Когда крысам линии Вистар спайивали 10 %-ный раствор этанола и ежедневно вводили по 0.075 мг этинилэстрадиола и 6 мг норэтидрон-ацетата, у животных не только возрастала частота гепатоцеллюлярных карцином (до 40.8 % у самок и до 11.8 % у самцов по сравнению соответственно с 8.0 и 0 % в контрольной группе, получавшей только гормоны), но и увеличивалась концентрация гормониндуцированных аддуктов ДНК в печени в 2.0—2.2 раза ко 2—4-му месяцу опыта. Полученные результаты позволили прийти к выводу, что влияние алкоголя на гормональный канцерогенез реализуется не только через рецепторный аппарат, но и в результате потенцирования генотоксического эффекта стероидных гормонов (Yamagishi et al., 1994). Подобное заключение, как представляется, в определенном смысле сближает механизмы действия алкоголя и табачного дыма (см. далее), хотя между этими двумя факторами внешней среды — применительно к их связи с гормональным канцерогенезом — несомненно имеются и существенные различия.

О характере связи курения с заболеваемостью гормонозависимыми опухолями и о его влиянии на состояние различных эндокринных гомеостатов подробно говорилось в нашей предыдущей работе (Берштейн, 1995a), и, естественно, сейчас мы ограничимся лишь упоминанием сведений, наиболее тесно связанных с

основной темой изложения. Курение характеризуется заметным влиянием на жируглеводный обмен, продукцию инсулина, гормона роста, кортикостероидов, надпочечниковых андрогенов и т. д. (см. там же), но наиболее многопрофильное действие оно оказывает на репродуктивную систему. Это проявляется, в частности, снижением вероятности зачатия, нередким бесплодием, вторичной аменореей и другими нарушениями менструального цикла, более ранним наступлением менопаузы и целым рядом иных особенностей. Достаточно заметными среди последних являются редкое возникновение токсикозов во время беременности и по крайней мере двукратное снижение риска развития рака эндометрия у женщин-курильщиц. Поскольку оба этих процесса нередко трактуются как эстрогензависимые, то и отмеченное «протекторное» влияние курения чаще всего предлагается расценивать как отражение его антиэстрогенных свойств. На практике у курящих, больных раком эндометрия, удается выявить лишь тенденцию к снижению уровня эстрогенов в крови, которая наиболее отчетливо проявляется у постменопаузальных больных, имеющих избыточную массу тела (Austin et al., 1993). Данное наблюдение позволяет допустить, что курение в отличие от алкоголя если и обладает «антиэстрогенным эффектом», то оказывает преимущественное влияние на внегонадную продукцию эстрогенов. К этому можно добавить, что табачные алкалоиды никотин, котинин и их дериваты в условиях *in vitro* способны подавлять активность эстрогенсинтазы (ароматазы) не только в клетках трофобласта и гранулезы, но и в клетках линий рака молочной железы человека — MDA-MB-231 и SK-BR-3 (Kadohama et al., 1993).

По этой причине нас стал интересовать вопрос о том, как реализуется эффект эстрогенов в тканях в условиях сопутствующего воздействия табачным дымом и какова при этом тканевая концентрация данных гормонов. Чтобы собрать необходимую информацию, в качестве ее источника мы использовали как результаты специально поставленных экспериментов, так и анализ материала, полученного от курящих женщин. Экспериментальную работу проводили на крысах-самках различного возраста, причем часть из них сохраняли интактными, а часть подвергали двустороннему удалению яичников (овариэктомии), чтобы собственные эстрогены не оказывали влияния на изучаемые параметры. Каждую исследуемую группу делили пополам: половина животных на протяжении 3 нед или 3 мес ежедневно по 2 ч в день содержалась в специальной камере в атмосфере сигаретного дыма. Помимо этого, половина оvariэктомизированных крыс (часть из них «обкуривалась», а часть — нет) получала инъекции эстрогена в дозе, которая хотя и превышала «физиологическую», но не была чрезмерно большой. Как выяснилось, при 3-месячной продолжительности эксперимента эстрогены значительно менее интенсивно индуцировали образование рецепторов прогестерона в матке оvariэктомизированных

«курящих» крыс, чем они это делали у «некурящих» животных. Таким образом, с одной стороны, речь идет об ослаблении специфической эстрогензависимой реакции — синтеза новых молекул рецепторов прогестерона в ткани матки, а с другой — о том, что ткани у курящих могут характеризоваться меньшей гормоночувствительностью, чему соответствуют некоторые клинические, в том числе наши собственные, данные (см. гл. 6).

В исследовании, которое проводилось на интактных животных, впервые удалось показать, что при воздействии табачным дымом содержание эстрадиола в ткани матки (особенно у крыс старших возрастов, «обкуривавшихся» на протяжении 3 мес) значительно уменьшается по сравнению с величиной данного параметра в соответствующих контрольных группах, а ослаблению пролиферативной активности в той же ткани предшествует ее некоторое усиление (Берштейн и др., 1999б). По нашим наблюдениям, осуществленным уже на клиническом материале и проведенным совместно с В. Б. Гамаюновой, А. А. Ларионовым и О. С. Колесник (Манихас), статистически значимое снижение или тенденция к нему выявились в отношении содержания эстрадиола в эндометрии курящих женщин, больных раком тела матки, а также в активности ароматазы (ключевого фермента биосинтеза эстрогенов) в ткани опухолей у курильщиц, больных раком молочной железы (табл. 17). Следовательно, не оказывая существенного влияния на концентрацию классических эстрогенов (типа эстрадиола) в общей циркуляции, курение приводит к «обеднению» ими тканей, являющихся важными мишенями процесса гормонального канцерогенеза.

Безусловно, это значимая, но только одна сторона проблемы. Другой ее аспект связан с тем, что хотя среди курильщиц частота гормонозависимых новообразований, как правило, не только не возрастает, но даже, как отмечалось выше применительно к раку эндометрия, может снижаться, клиническое течение этих заболеваний и их прогноз у курящих нередко весьма неблагоприятны (см.: Берштейн, 1995а). Принимая во внимание данное обстоятельство, а также существование двух основных типов канцерогенеза, индуцированного гормонами (см. гл. 2), мы предположили,

Таблица 17

Активность ароматазы (эстрогенсинтазы) в опухолях молочной железы у курящих и некурящих больных

Группа	Активность ароматазы (фмоль/мг белка в час) у больных		Все больные
	репродуктивного возраста	в менопаузе	
Некурящие (НК)	11.3 ± 3.2	12.3 ± 2.3	11.9 ± 1.7
Курящие (К)	9.4 ± 3.5	5.8 ± 2.5	8.0 ± 2.4
Отличие К от НК, %	-15.3	-52.8	-32.7

что, хотя снижение внутритканевой концентрации эстрогенов под влиянием курения, казалось бы, «ограничивает» возможности гормонального канцерогенеза, сочетанное воздействие табачного дыма и эстрогенов на самом деле потенцирует генотоксический эффект последних (отчасти за счет их усиленного превращения в катехолэстрогены), что в совокупности со сниженной гормоночувствительностью тканей (см. гл. 6) может создавать условия для клинически более «жесткого» течения опухолевого процесса.

Для того чтобы проверить это предположение, мы провели несколько исследований в различных направлениях. В частности, у тех крыс, которые подвергались овариэктомии $\pm$ сочетанному воздействию эстрогенов и табачного дыма (см. выше), в ткани матки изучали один из параметров, характеризующих наклонность к повреждению ДНК, — т. н. расплетение последней, в результате которого цепи ДНК становятся более чувствительными к разрывам. Выяснилось, что в зависимости от длительности опытов совместное действие использованного нами эстрогена (диэтилстильбэстрола) и табачного дыма характеризуется определенной фазностью. Для нее свойственны как переход «через стимуляцию к депрессии», так и запаздывание генотоксических (ДНК-повреждающих) эффектов комбинации «эстроген + табачный дым» по отношению к моменту ослабления специфического гормонального эффекта эстрогенов — индукции под их влиянием рецепторов прогестерона (табл. 18). В клинической части данного раздела работы мы использовали то обстоятельство, что среди женщин, которым назначалась заместительная терапия эстрогенами (ЭЗТ) для снятия симптомов менопаузы, были и курящие. Сравнивая таких женщин с некурящими, также получавшими ЭЗТ, мы (в сотрудничестве с группой проф. Х. Адлеркрейтца) установили, что при продолжительном курении прием эстрогенов приводит к сдвигу в соотношении отдельных эстрогенных фракций в пользу 2-гидрокси(катехол)эстрогенов и — что особенно важно — обладающих генотоксическим действием 4-гидроксиэстрогенов (Берштейн и др., 2000). Отмеченное влияние комбинации табачного дыма и эстрогенов сходно с эффектом другого фактора внешней среды — диоксинов,

Таблица 18

**Фазность ответа на совместное действие эстрогенов и табачного дыма
(Берштейн и др., 1998б)**

Фаза	Гормональный (утеротропный) эффект	ДНК-повреждающий (генотоксический) эффект
I (ранняя)	Нормальный или усилен	Ослаблен
II (промежуточная)	Нормальный или ослаблен	Нормальный
III (заключительная)	Снижен	Нормальный или усилен

Примечание. Под «нормальным» ответом понимается реакция, присущая воздействию только эстрогенами (без табачного дыма).

под воздействием которых также ослабевает индукция рецепторов прогестерона и индуцируется ген цитохрома 1B1 — 4-гидроксилазы эстрогенов (Spink et al., 1998; см. также выше).

В другом исследовании, которое проводилось нами совместно с Е. В. Цырлиной и О. С. Колесник (Манихас), было показано, что и в ткани рака эндометрия, и в визуально неизмененном эндометрии, и в ткани опухолей молочной железы, полученных от курящих больных, имеется выраженная тенденция к повышению активности 2-гидроксилазы эстрогенов. При этом следует напомнить, что отмечавшееся и ранее на другой модели (Michnovicz et al., 1986) у курильщиков усиленное образование 2-гидроксиэстрогенов (не являющихся канцерогенами и генотоксикантами) препятствует инактивации 4-гидроксиэстрогенов посредством метоксилирования и косвенно способствует их накоплению (см. гл. 2). Наконец, нашей группе при участии Н. В. Бычковой и М. А. Забежинского удалось показать, что обкуривание мышей BALB/c, неонатально получавших эстрадиол, приводит к определенному ослаблению клеточного размножения в эпителии цервикального канала (по сравнению с группой «эстрогены») и не увеличивает в этом материале частоту возникновения анеуплоидии. Таким образом, помимо вывода о фазности влияния табачного дыма на эффект эстрогенов («сначала — лучше, потом — хуже») представленные данные позволяют сделать заключение и о том, что сочетанное воздействие курения и эстрогенов индуцирует повреждение ДНК, связанное не с усиленной или некорректной пролиферацией (например, анеуплоидией), а опосредованное катехолэстрогеновым-свободнорадикальным механизмом (подробнее см. гл. 2).

По сведениям, собранным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), на Земле курит свыше 1.1 млрд человек, что составляет одну треть всего населения в возрасте старше 15 лет, и эта величина, как полагают, в обозримое время существенно не уменьшится (Заридзе, Пито, 1989). При сохранении подобного положения дел и принимая во внимание вышесказанное, можно ожидать, что под влиянием продолжительного курения и в условиях комбинирования его с приемом эстрогенов структура онкологической заболеваемости будет все более сдвигаться в сторону менее гормонозависимых и более сложных в прогностическом отношении новообразований, что переводит проблему от простого обсуждения понятий «курение» и «гормональный канцерогенез» в область, несомненно значимую не только в медико-биологическом, но и в социальном плане. Генотоксический эффект комбинации эстрогенов и табачного дыма, очевидно, увеличивается с возрастом, создавая дополнительные условия для старения репродуктивной системы (Берштейн, 1998а, 1998б). Он может усиливаться при вовлечении в процесс окиси азота, сочетание которой с воздействием табачной смолы и катехолэстрогенов значительно увеличивает число однопочечных

разрывов ДНК (Yoshie, Ohshima, 1998; см. также разд. 2.2). Как мы отмечали ранее (Берштейн, 1995а, С. 85—86), курящие женщины более чувствительны к индукции повреждений ДНК, чем курящие мужчины, а риск развития рака легкого у курильщиц, которым в менопаузе назначались эстрогены, в 2—2.5 раза выше, чем у аналогичной группы женщин, эти гормоны не получавших. ДНК-повреждающему влиянию курения могут способствовать продукты реакций гликозилирования липидов и белков, образование которых свойственно старению и усиливается под воздействием табачного дыма (Cerami et al., 1997). Другой путь может быть опосредован через вовлечение системы ген-супрессор р53/ИПФР: как уже отмечалось в гл. 2, «мутантный» вариант р53 в отличие от «дикого» не индуциру-

Рис. 16. Число аддуктов ДНК в шейке матки у курящих и некурящих женщин, получавших (А) и не получавших (Б) стероидные контрацептивы.

ет белки, связывающие ИПФР-I и препятствующие его действию (Buckbinder et al., 1995), и в то же время продолжительное курение стимулирует как экспрессию «мутантного» p53 (Dosaka-Akita et al., 1994), так и продукцию ИПФР-I (Kaklamani et al., 1999), рецепторы которого вовлечены в процесс инициации опухолевого роста (Blakesley et al., 1997).

Таким образом, не исключено, что сдвиг под влиянием табачного дыма в сторону преимущественно генотоксического варианта гормонального канцерогенеза реализуется при участии двух основных механизмов, замыкающихся на: а) ослабление продукции и эффектов классических эстрогенов/усиленное образование катехолэстрогенов и б) аутокринно-паракринные взаимоотношения в системе p53/ИПФР. Реальность подобного «генотоксического сдвига» именно при сочетании курения с гормональным воздействием на практике подтверждается, в частности, тем, что в ткани шейки матки содержание аддуктов ДНК у курильщиц, получавших стероидные противозачаточные средства, было достоверно более высоким, чем у курильщиц, не пользовавшихся этими препаратами (King et al., 1994; рис. 16). Соответственно модифицирующее влияние табачного дыма может сводиться к своеобразному «переключению» (см. также выше): ослаблению специфического гормонального эффекта стероида и усилению его генотоксических потенций. Тем не менее, как отмечалось в гл. 2 и как будет видно из следующего раздела, и сами соединения с эстрогенным или эстрогеноподобным компонентом могут иногда характеризоваться ДНК-повреждающим действием.

5.4. Гормоносодержащие лекарственные препараты

В связи с тем что средства, входящие в эту группу, постоянно привлекают к себе внимание, речь пойдет лишь о некоторых (но, пожалуй, основных) из них и преимущественно в виде достаточно краткого описания.

Начать следует с оральных стероидных контрацептивов, введение которых в клиническую практику на рубеже 50-х и 60-х гг. с целью предупреждения беременности рассматривается как одно из важнейших достижений медицины нынешнего столетия (Vessey, 1987). Эти препараты используют сейчас десятки миллионов женщин во всем мире, и, естественно, оценка связи их приема с изменением риска развития злокачественных новообразований всегда подвергалась и подвергается до сих пор тщательному контролю. Недавно завершённое масштабное исследование (Beral et al., 1999), в котором на протяжении 25 лет под наблюдением находились 46 000 женщин — половина из них в течение того или иного времени принимали контрацептивы, имело своей

задачей определить, какова динамика общей смертности и смертности от основных неинфекционных заболеваний человека в двух сравниваемых группах («принимавшие/не принимавшие»). Средний возраст пробандов при завершении наблюдения (к 31 декабря 1993 г.) равнялся 49 годам, вследствие чего некоторые выводы, возможно, еще нельзя считать окончательными (хотя в целом они не расходятся с ранее сделанными заключениями). Выяснилось, что смертность от всех причин и суммарная смертность от всех видов злокачественных новообразований в результате приема контрацептивов не меняются (величина относительного риска, ОР, составляет 1.0), мало меняется смертность от ишемической болезни сердца и от сердечно-сосудистых заболеваний в целом ($ОР = 0.9—1.4$), несколько увеличивается смертность от болезней печени (исключая рак) и желчного пузыря ($ОР = 1.7$). Существенным образом — и в соответствии с тем, чего можно было ожидать по результатам предыдущих наблюдений (Vessey, 1987), меняется смертность от онкологических заболеваний: увеличивается риск гибели от гепатоцеллюлярного рака и рака шейки матки ($ОР = 5.0$ и 1.7), уменьшается — от рака яичников (0.6), тела матки (0.3) и толстой кишки (0.6). Для группы женщин, принимавших контрацептивы вплоть до завершения наблюдения или прекративших их прием в течение последних 5—10 лет (но не ранее), некоторые закономерности были еще более четкими (Beral et al., 1999; IARC Monographs.., 1999).

Трактовка механизмов гормонального канцерогенеза, индуцированного стероидными контрацептивами, на протяжении последнего десятилетия остается практически неизменной: уменьшение риска развития рака эндометрия и рака яичников объясняется антигонадотропным эффектом этих препаратов (и лишь иногда некоторыми другими причинами, — Killick et al., 1987; см. также гл. 2), а риска колоректального рака — их воздействием на метаболизм и выведение желчных кислот (Vessey, 1987; Дильман и др., 1990; Beral et al., 1999). Менее однозначны объяснения и предположения относительно увеличения частоты гепатоцеллюлярного рака у женщин, получавших контрацептивы: не исключено, что в данном случае играет роль собственный иницирующий и промоторный эффект этих стероидных препаратов, что находит определенное подтверждение и в эксперименте (Shimomura et al., 1992; Yager et al., 1994). Смертность от рака шейки матки, как полагают, возрастает и от прямого контакта контрацептивов с клетками шеечного эпителия, и от сочетания эффекта этих препаратов с влиянием других факторов риска, в частности вирусов папилломы и табачного дыма (Beral et al., 1999). В предыдущем разделе отмечалось, что сочетание продолжительного курения и приема стероидных контрацептивов повышает частоту повреждений ДНК и концентрацию ее аддуктов в шейке матки (King et al., 1994). Вполне возможно, что такой генотоксический вариант присущ и тем случаям рака молочной железы, которые выявляются

у женщин, начинающих принимать данные препараты в возрасте до 25 и особенно до 18 лет (Brinton et al., 1995), поскольку в целом частота возникновения данного заболевания и смертность от него при использовании контрацептивов не меняются (Beral et al., 1999; IARC Monographs., 1999). В дальнейшем предстоит выяснить, какова роль химического состава данных лекарственных средств в описываемых изменениях, поскольку их прогестинный компонент нередко варьирует, а в отношении эстрогенного компонента (представленного чаще всего этинилэстрадиолом) наблюдается четкая тенденция к снижению его дозы (от 50 мкг в препаратах первой генерации до 20—30 мкг в новых), что соответственно сопровождается уменьшением их эстрогенной (канцерогенной?) активности.

Так называемая остаточная эстрогенная активность имеется в антиэстрогенах типа тамоксифена. Этому препарату, широко и заслуженно используемому в клинической онкологии (Howell et al., 1997; Семиглазов, 1998), посвящены тысячи страниц и несколько специальных монографий (см., например: Jordan, 1994). Не останавливаясь здесь на чисто прикладных вопросах, подчеркнем, что применительно к проблеме гормонального канцерогенеза тамоксифен привлекает к себе внимание в нескольких отношениях. Прежде всего речь идет о том, может ли он вызывать опухоли у человека и каков механизм этого процесса. Следует напомнить, что у животных, в частности у крыс, тамоксифен является достаточно мощным гепатоканцерогеном, способным индуцировать пренеопластические изменения в печени уже через 2 нед от начала введения препарата. В этом случае предполагается, что канцерогенность тамоксифена коррелирует с его мутагенностью (способностью подвергаться метаболической активации с образованием электрофильных алкилирующих соединений, которые вызывают повреждение ДНК, регистрируемое, в частности, по формированию ее аддуктов) (Williams et al., 1996). Образование аддуктов метаболитов тамоксифена с ДНК у грызунов носит тканеспецифический характер, поскольку в отличие от печени в почках и матке крыс установить присутствие подобных аддуктов не удается или они обнаруживаются там в достаточно низкой концентрации (Li et al., 1997). В то же время обращается внимание на то обстоятельство, что в присутствии пероксидазы и перекиси водорода метаболит тамоксифена 4-гидрокси-тамоксифен, который образуется в печени и затем накапливается в матке крыс, может индуцировать и в последней формирование аддуктов с ДНК (Pathak et al., 1996), и, следовательно, не исключено, что при определенных условиях вполне возможен такой путь влияния тамоксифена не только в печени.

У человека при использовании данного препарата (речь, по существу, идет о группе женщин, получавших тамоксифен в целях лечения рака молочной железы, а в последние годы и для его профилактики, — см. гл. 8) в отличие от крыс никакой «эпидемии» (см.: O'Regan, Jordan, 1999) гепатоцеллюлярного рака не обнаружено.

Тем не менее по представлению экспертов МАИР (IARC Monographs..., 1996) при оценке канцерогенности этого лекарственного средства сделан вывод о необходимости отнесения его к группе 1 (такая категория подразумевает наличие достаточных свидетельств, подтверждающих способность индуцировать опухоли). Основания к последнему заключению (несмотря на многочисленные указания на снижение частоты билатерального рака молочной железы после приема тамоксифена, уменьшение под его влиянием концентрации ИПФР-I, ограничение процесса передачи сигнала через рецепторы эстрогенов и целый ряд иных позитивных моментов) хорошо известны: это статистически достоверное повышение риска развития «тамоксифениндуцированного» рака эндометрия (Forman-der et al., 1989; IARC Monographs..., 1996).

Хотя данный факт признается практически всеми исследователями и понятно, что он, помимо прочего, указывает на определенные различия в эстрогенозависимости эндометрия и эпителия молочных желез и в патогенезе возникающих в них опухолей (см. также гл. 6 и 7), выделяются две основные позиции в отношении объяснения причин возникновения такого рода случаев новообразований тела матки. В соответствии с первой из них индуцированный тамоксифеном рак эндометрия есть следствие гормональных (прежде всего эстрогенных) свойств препарата, а в соответствии со второй — его генотоксических свойств, т.е. способности к повреждению ДНК. Так, показано, что при достаточно длительном приеме тамоксифена увеличивается толщина эндометрия и возрастает частота миом матки (см. обзор: IARC Monographs..., 1996), а по данным, собранным при нашем участии (см.: Бахидзе и др., 1998), — усиливается секреторная активность клеток эндоцервикса и эстрогенная насыщенность вагинальных мазков. Не исключено, что такой способ воздействия тамоксифена может способствовать более быстрому прогрессированию occultных опухолей эндометрия, т.е. выявлению предсуществовавших карцином, хотя фактор времени вряд ли играет при этом решающую роль и нет оснований отвергать возможность развития новообразований *de novo*.

По другим наблюдениям, в лейкоцитах и эндометрии женщин, длительно получавших тамоксифен, удается выявить присутствие его аддуктов с ДНК (Hemminki et al., 1997), и это связывают с некоторыми сообщениями о развитии под влиянием тамоксифена преимущественно низкодифференцированных опухолей эндометрия с плохим прогнозом (Magriples et al., 1993) и с измененным (отличающимся от того, который выявляется в спорадических новообразованиях) спектром мутаций в гене p53 (Welsh et al., 1997). Несмотря на то что практически по всем перечисленным позициям имеются сообщения и прямо противоположного характера (Assikis et al., 1996; Phillips et al., 1996), на данном этапе, вероятно, можно допустить, что оба варианта тамоксифениндуцированного гормонального

канцерогенеза (подобно тому, как это обсуждалось применительно к эстрогенам, — см. гл. 2) могут комбинироваться друг с другом, приводя к возникновению опухолей с заметным разнообразием индивидуальных свойств. Более выраженный сдвиг в сторону того или иного варианта вызванного тамоксифеном канцерогенеза возможен под воздействием некоторых дополнительных факторов, в частности курения (см. выше), наличия у пробандов избыточной массы (Bernstein et al., 1999), определенного типа ожирения, сахарного диабета 2 типа (с присущим двум последним характерным набором гормонально-метаболических нарушений, — см. гл. 3), что нуждается в дополнительном изучении. Имеет значение также тот факт, что в процессе приема тамоксифена может меняться соотношение клеточных клонов, чувствительных к тамоксифену как к антиэстрогену или как к эстрогену, в пользу второго из них, и это дополнительно повышает канцерогенный потенциал данного лекарственного средства (IARC Monographs..., 1996; O'Regan, Jordan, 1999).

Один из способов анализа механизмов бластоогенного действия тамоксифена заключается в сопоставлении его свойств со свойствами другого антиэстрогена — торемифена, отличающегося от тамоксифена по структуре наличием всего лишь одного атома хлора. Последнее обстоятельство, однако, оказывается весьма важным, поскольку оно существенным образом меняет процесс метаболической активации препарата, который, как полагают, в этом случае либо не заканчивается формированием ДНК-повреждающих соединений, либо последние образуются в незначительной концентрации. Соответственно канцерогенность торемифена считается более низкой (IARC Monographs..., 1996), хотя немалое число исследователей полагают, что до тех пор, пока длительность наблюдения за эффектами торемифена не приблизится к таковой у тамоксифена (который находится в клиническом обращении уже более 20 лет), подобное заключение нельзя считать окончательным (O'Regan, Jordan, 1999).

Некоторые другие антиэстрогены, в частности ралоксифен, относящиеся к разряду т. н. селективных модуляторов эстрогенных рецепторов (SERM), очевидно, не обладают канцерогенной активностью, но избирательно сохраняют эстрогенные свойства, что делает полезным их использование в целях коррекции патологии менопаузы (Delmas et al., 1997; см. также гл. 6 и 8). Применение с той же целью эстрогензаместительной терапии (ЭЗТ) имеет существенно более длинную историю и значительно теснее связано с процессом гормонального канцерогенеза. Основные показания к назначению ЭЗТ известны: выраженная клиническая симптоматика, присущая менопаузе (приливы, другие вазомоторные реакции, нервность, сухость влагалища и т. д.), остеопороз, сердечно-сосудистая патология (прежде всего ишемическая болезнь сердца), нарушения липидного обмена, расстройства памяти. Помимо естественной менопаузы показанием к ЭЗТ нередко является состояние,

обозначаемое как посткастрационный синдром. Облегчение вазомоторных и урогенитальных симптомов менопаузы достигается довольно быстро, компенсация других проявлений требует достаточно длительного приема лекарственных средств. Не вдаваясь в некоторые детали, отметим, что в настоящее время все чаще ставится вопрос о применении ЭЗТ у онкологических больных, причем несомненно, что его решение должно быть взвешенным и строго индивидуализированным (Берштейн, 1998в; Santen et al., 1998), особенно в связи с тем, о чем речь пойдет далее.

Надо сказать, что на протяжении всей истории использования эстрогенов как лекарственных препаратов (и ЭЗТ, в частности) нейтральный тон при оценке получаемых результатов практически никогда не преобладал, чему способствовало и определенное давление экономических факторов (Palmlund, 1996). Для понимания некоторых данных, связывающих проведение ЭЗТ с канцерогенезом, существенно, что вслед за периодом «гормонобоязни» (в 60—70-е гг.) после 1980 г. наступила волна нового интереса к эстрогенам, и это совпало со все более широким применением ЭЗТ в менопаузе. В результате, согласно материалам недавно проводившихся опросов, до 47 % американских женщин-врачей ныне пользуются ЭЗТ, хотя до 1/5 из них прекращает прием препаратов не позднее 9 мес от начала лечения (Santen et al., 1998). С другой стороны, еще в монографии начала 50-х гг. указывалось на «темные» и «светлые» (gloomy and bright) стороны в применении экзогенных эстрогенов с лечебной целью (Burgows, Horning, 1952).

Из многих используемых лекарств наиболее популярными за рубежом являются препараты конъюгированных эстрогенов (типа премарина) для применения внутрь. Широко используются и средства, содержащие эстрадиолвалерат (прогинова, эстрофем и др.) или эстрадиолбензоат; часть лекарственных форм апплицируется на кожу в виде пластырей (климара, эстрадерм и др.) или геля (например, дивигель). При сочетании в менопаузе эстрогенов с прогестинами (такое сочетание правильнее называть не ЭЗТ, а гормонзаместительной терапией) применяются две основные лечебные комбинации — циклическая и постоянная. В первом случае эстрогены (например, премарин по 0.625 мг/день) принимаются ежедневно или за исключением 5—7 последних дней каждого месяца, а в течение последних 10—14 дней месяца осуществляется также прием прогестина (обычно медроксипрогестерона ацетата (МПА) по 5—10 мг/день). При постоянном режиме эстрогены и прогестины назначаются ежедневно без перерывов, причем доза МПА, как правило, не превышает 2.5—5 мг/день (см.: Берштейн, 1998в). Возможно, что прогестины добавлялись бы к эстрогенам с большей готовностью и в больших дозах, если бы не мнение о том, что они способны в существенной степени ослаблять благоприятный эффект эстрогенов на липидный обмен и — что особенно важно с точки зрения анализа процесса гормонального канцерогенеза — усиливать

вместе с эстрогенами размножение клеток эпителия молочных желез (Pike, 1987; Colditz, 1998; Schairer et al., 2000; см. также гл. 7). Однако поскольку в течение целого ряда лет ЭЗТ использовалась в самостоятельном режиме, результаты соответствующих онкоэпидемиологических исследований во многих случаях не нуждаются в поправке на возможное сочетанное применение с прогестинами; в иных случаях это должно оговариваться особо.

Перейдем теперь к краткой оценке влияния принимаемых в менопаузе эстрогенов на онкологическую заболеваемость. Как выяснилось, использование «чистой» ЭЗТ (без прогестинов) преимущественно понижает риск развития рака толстой кишки, мало влияет на заболеваемость раком почки, яичников (за исключением некоторых его форм) и шейки матки, существенно повышает риск возникновения рака эндометрия; до недавнего времени имела определенная противоречивость в информации о связи использования эстрогенов в менопаузе с риском развития рака молочной железы (Vessey, 1987; Hebert-Croteau, 1998). Работы последнего времени — масштабные и проводящиеся одновременно во многих центрах — внесли в этот вопрос необходимую ясность. В частности, в рамках Программы по изучению здоровья медицинских сестер (Nurses Health Study) авторы работы наблюдали за большой группой женщин, получавших ЭЗТ и вошедших в исследование в 1976 г. Риск общей смертности в группе ЭЗТ был по сравнению с соответствующим контролем достоверно снижен ($OR = 0.63$), причем в наибольшей степени — за счет уменьшения частоты возникновения ишемической болезни сердца. Тем не менее после 10 лет непрерывного приема эстрогенов этот риск постепенно повышался ($OR = 0.80$), как полагают, за счет увеличения опасности развития рака молочной железы (Colditz, 1998). В другом, не менее важном исследовании выяснилось, что длительная ЭЗТ способствует повышению заболеваемости раком молочной железы в среднем на 1.5—2.3 % в год, т. е. на ту же величину, на которую риск развития данной опухоли увеличивается при задержке возраста наступления менопаузы на 1 год (Collaborative Group., 1997). Правда, в этом случае рекомендуется принимать во внимание не только относительный, но и абсолютный (т. н. атрибутивный) риск изменения частоты заболевания. Соответствующий анализ, проведенный с учетом представленных данных, показал, что на фоне 10-летней ЭЗТ может быть выявлено 5.8 дополнительных (по отношению к «контрольной» популяции) случаев рака молочной железы на каждую 1000 женщин, подвергавшихся такому лечению (Santen, Petroni, 1999).

Риск возникновения рака тела матки снижается при комбинировании ЭЗТ с прогестинами, если последние (в случае циклического варианта — см. выше) применяются свыше 10 дней в течение каждого месяца (см. также гл. 8). Аналогичная комбинация эстрогенов и прогестинов, по мнению ряда исследователей, менее благоприятна, чем «чистые» эстрогены, в отношении риска развития

рака молочной железы. Одна из причин этого — возможное влияние прогестинов на пролиферацию маммарного эпителия — упоминалась выше. Имеются и некоторые дополнительные факторы, модифицирующие степень вовлечения ЭЗТ в процесс индукции рака молочной железы (Schairer et al., 2000). Несколько неожиданно выяснилось, в частности, что риск применения ЭЗТ выше в этом отношении у женщин с нормальной, а не с повышенной массой тела (Collaborative Group., 1997). Семейный анамнез (наличие рака молочной железы у кровных родственников) и предшествующие заболевания молочной железы (в первую очередь фиброаденоматоз), по имеющимся данным, никакого влияния на величину относительного риска не оказывают, а значение степени выраженности показаний к назначению ЭЗТ и возраста женщины в момент ее начала в этом плане пока никем не оценивалось (Colditz, 1998). Тем не менее понятно, что при большей массе тела и при более позднем наступлении менопаузы и у носителей гомозиготного генотипа (A2) CYP17, которым свойственна усиленная продукция некоторых стероидов (Feigelson et al., 1999; см. также разд. 4.2), потребность в ЭЗТ может быть ниже, хотя вопрос о собственном воздействии подобной терапии на интенсивность внегонадной продукции эстрогенов пока практически не изучался (Берштейн, 1998а; Santen, Petroni, 1999). Риск возникновения рака молочной железы, как и рака эндометрия, мало варьирует в зависимости от типа эстрогенных препаратов, но пропорционален длительности их приема и дозе (Brinton, Hoover, 1993; Collaborative Group., 1997).

Многие из этих, казалось бы, эпидемиологических и клинических характеристик, по сути дела, могут иметь отношение и к механизмам реализации эстрогениндуцированного канцерогенеза. В этом плане существенно, что если некоторые исследователи полагают, что уже через два года после отмены эстрогенов риск развития новообразований репродуктивной системы становится равен такому у женщин, никогда не получавших ЭЗТ, и на этом основании настаивают на промоторной природе эстрогенного канцерогенного эффекта, другие отмечают, что этот риск сохраняется достаточно высоким и через пять лет после прекращения лечения (см.: Vessey, 1987; Ross, 1998). Характерно, что опухоли молочной железы, выявляемые у женщин, которые получали ЭЗТ, нередко находятся в относительно ранней (с клинической точки зрения) стадии своего развития, а выживаемость таких больных обычно достаточно высока, но ее показатель может постепенно изменяться в худшую сторону по мере увеличения интервала с момента установления диагноза (Collaborative Group., 1997; Colditz, 1998). Было высказано мнение (Gray, 1997), что не только ЭЗТ, но и некоторые другие виды гормонотерапии (пероральные контрацептивы, прогестины типа Депо-Провера) ограничивают рост доброкачественных заболеваний молочной железы, и это способствует более частому выявлению ран-

них, локализованных форм рака данного органа. Возможно, что подобное наблюдение носит более общий характер (поскольку, в частности, рак эндометрия после приема эстрогенов также характеризуется относительно благоприятными клинико-морфологическими особенностями, — Vessey, 1987; Бохман, 1989) и связано с некоторыми принципиальными особенностями гормонального канцерогенеза, индуцируемого ЭЗТ. В частности, не исключено, что под влиянием такой терапии формируются преимущественно опухоли, содержащие рецепторы стероидных гормонов (Colditz, 1998; см. также гл. 6). В то же время то, что, как отмечалось, риск развития рака молочной железы после проведения ЭЗТ выше у женщин с нормальной, а не избыточной массой тела (Collaborative Group., 1997) и что у курящих женщин, получавших ЭЗТ, опасность возникновения бронхокарциномы многократно возрастала даже по сравнению с курильщицами, не принимавшими эстрогенов (Taioli, Wynder, 1994; см. также разд. 5.3), не позволяет полностью исключить значительное вовлечение генотоксических элементов в обеспечение данного варианта гормонального канцерогенеза.

Суммируя все сказанное в настоящей главе, можно прийти к заключению о важности воздействия на организм различных экзогенных факторов и об их несомненном и неоднаправленном модифицирующем влиянии как на особенности возрастных изменений эндокринной системы (см. гл. 3), так и на механизмы возникновения опухолей под влиянием гормонов. Для реализации этих механизмов немалое значение имеет гормоночувствительность тканей-мишеней, чему будет посвящена следующая глава. Здесь же хотелось бы лишь дополнительно отметить, что «давление внешней среды» может проявлять себя самым различным образом, включая изменение не только частоты онкологической заболеваемости, но и биологических свойств опухолей (которые, в частности, могут становиться менее гормонозависимыми и отличаться более агрессивным клиническим течением, — Берштейн, 1995а). В этом отношении представляется перспективным выполнение своеобразных когортных исследований, где сравнивались бы свойства организма и опухоли у людей одного возраста, но родившихся с интервалом в 20—30 лет и соответственно различающихся (если считать, что влияние некоторых экологически опасных факторов постепенно возрастает) условиями существования. Подобные исследования в небольшом объеме уже начинают проводиться, и результаты некоторых из них будут приведены ниже.

Глава 6. ГОРМОНАЛЬНЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ И ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ

6.1. Суперсемейство стероидных и родственных им рецепторов клеточного ядра

Выражение «передача гормонального сигнала в клетку» предполагает, что в самом этом феномене как минимум может быть выделено два момента: воздействие (в качестве которого выступает «сигнальный» гормон) и объект. В зависимости от того, чувствительна или нечувствительна ткань к гормональному воздействию, результат последнего может существенным образом видоизменяться, и это имеет отношение к реализации и физиологических и патологических реакций и процессов, включая опухолевый рост. Обсуждавшаяся ранее (см. гл. 2) роль стероидов (прежде всего эстрогенов) в гормональном канцерогенезе всецело обосновывает то внимание, которое уделяется молекулярным механизмам их влияния на ткани-мишени.

Хотя многие элементы модели взаимодействия стероидных гормонов со специфическими рецепторами, сложившейся в 70-е гг., сохраняют свое значение до сих пор, детализация этих представлений в течение последней четверти века (и особенно в течение последних 10 лет) оказалась такой серьезной и глубокой, что не могла не отразиться на понимании особенностей стероидзависимой регуляции упоминавшихся процессов. Более того, многокомпонентность этой без преувеличения новой регуляторной системы оказалась столь масштабной и разнообразной, что форсированно ставит некоторые заключения, сделанные в отношении ее вовлечения в механизмы или отдельные стадии канцерогенеза, на грань предположений. Тем не менее тенденция к определенной систематизации, наметившаяся в этой области после фазы бурного накопления экспериментальных данных, делает попытку анализа имеющихся материалов применительно к проблеме возникновения гормонозависимых опухолей достаточно оправданной или по крайней мере своевременной.

Некоторые сведения об особенностях передачи сигнала стероидов внутрь клетки приводились в разделе 1.2. Когда было выяснено, что необходимым элементом этого процесса является связывание стероида (лиганда) со своим рецептором, то первоначально предполагалась необходимость конформационных изменений последнего (активации или трансформации) и образования комплекса, об-

ладающего повышенным средством к ДНК, что в целом и подтвердилось. Предполагалось, что по большей части активация происходит в цитоплазме и «готовый продукт» затем транслируется в ядро; некоторые исследователи не исключали также то или иное вовлечение в эти реакции и рецепторных белков плазматических клеточных мембран. Развитие иммуноцитохимии на базе гибридомной/моноклональной техники, а затем и более совершенных методов анализа привело начиная с середины 80-х гг. к признанию преимущественной локализации стероидных рецепторов в клеточном ядре, которые в определенных ситуациях могут выходить оттуда в цитоплазму и возвращаться обратно в ядро. В двух независимых и ключевых направлениях исследований было доказано, что: а) стероидные рецепторы являются членами большого суперсемейства ядерных рецепторов и б) ядерные рецепторы выполняют роль регуляторных факторов транскрипции — процесса, связанного с образованием мРНК соответствующего(их) «лигандчувствительного»(ых) гена(ов) под влиянием РНК-полимеразы. В дальнейшем трансляция сигнала с мРНК в рибосомальном аппарате приводит к биосинтезу «чувствительных» к соответствующему лиганду белков, под влиянием которых изменяются клеточные функции ткани, ее рост, дифференцировка и т. д. (Tsai et al., 1998).

Семейство ядерных рецепторов, о котором кратко говорилось в гл. 1, включает в себя большое число рецепторных белков, среди которых помимо рецепторов стероидов (эстрогенов, прогестерона, андрогенов, кортикостероидов) представлены также эволюционно связанные между собой рецепторы ретиноидов, витамина D, тиреоидных гормонов и многих других лигандов (как полагают, числом до 50—70). Более того, что также отмечалось выше, часть рецепторов, входящих в это семейство, установлена и изучена в условиях, когда их специфические лиганды пока еще не идентифицированы. Такие рецепторы, как упоминалось (гл. 1), были названы «сиротами» (orphans) (O'Malley, 1995), а само это направление исследований фактически способствовало формированию своеобразной «реверсивной эндокринологии». Обычно сначала обнаруживались гормоны, затем исследовались их биологические эффекты и выявлялись рецепторы. Упомянутый раздел эндокринологии, напротив, основан на том, что «сироты»-рецепторы способствуют поиску ранее неизвестных гормонов-лигандов и анализу их свойств (Kliwer et al., 1999), что, в свою очередь, развивает представления о новых сигнальных механизмах. Пониманию последних способствовало накопление сведений о структурной организации рецепторных белков и их генов, что, основываясь на высокой степени консерватизма (и соответственно сходства) различных стероидных рецепторов и на потребностях дальнейшего изложения, целесообразно рассмотреть на примере рецептора эстрогенов человека.

Подобно рецепторам других стероидов, эстрогенный рецептор может быть, начиная с N-конца, подразделен на несколько участков

(доменов), различающихся не только расположением, но и задачами. Область А/В содержит структуру, обладающую трансактивационной или активационной функцией (АFI), мало зависящей или не зависящей от лиганда. Следующий участок (С) обеспечивает связывание гормонрецепторного комплекса с ДНК и димеризацию («спаривание») рецепторов, что важно для полноценного проявления активности последних. Связывание реализуется через специфические последовательности в структуре ДНК, называемые эстрогенчувствительными элементами (ERE), и для него нужны ионы цинка и их координирование цистеином. Далее следует домен D, имеющий форму петли и, возможно, способствующий ядерной локализации рецептора. После него располагается многофункциональная область E, содержащая и важный гормонсвязывающий участок (HBD), и участок связывания с белками теплового шока, и участки, принимающие участие в обеспечении димеризации и локализации рецепторов, и вторую, уже лигандзависимую, структуру с трансактивационной/активационной функцией (AFII). Дополняет картину домен F, функция которого, по одним данным, неизвестна, а по другим — сводится к поддержанию AFII. Рецепторный белок и соответственно его различные функциональные участки — домены кодируются геном рецептора эстрогенов, содержащим 8 экзонов (рис. 17). Отдельным из этих экзонов, как будет видно из дальнейшего, приписывается особо важная роль в обеспечении гормоночувствительности нормальной или трансформированной клетки или — в противоположность этому — в ее утрате.

Говоря очень кратко о некоторых доменах эстрогенного рецептора, их организации и функциях, необходимо прежде всего отметить важность конформационных изменений гормонсвязывающего участка. Эти изменения различны в ситуациях, когда рецептор взаимодействует с агонистом-эстрогеном или, напротив, с антагонис-

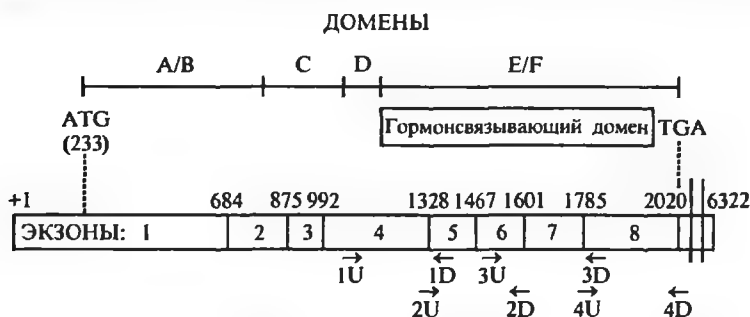


Рис. 17. Схематическое изображение расположения доменов в эстрогенном рецепторе-α, экзонов в его гене и праймеров, наиболее часто используемых в полимеразной цепной реакции (по: Murphy et al., 1996).

Стрелкой вправо обозначена локализация 5'-праймеров (U), а стрелкой влево — 3'-праймеров (D).

том-антиэстрогеном (Brzozowski et al., 1997). Эти же конформационные изменения участвуют и в обеспечении избирательной реакции различных тканей на одни и те же селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, SERM (гл. 5, 8). Подобная избирательность определяется, в частности, тем, приводят ли упомянутые изменения в «боеготовое состояние» активационную функцию АФП, или она остается скрытой, «замаскированной» и не может связываться с коактиваторами (см. ниже).

Взаимодействию рецептора со специфическими ДНК-последовательностями (стероидчувствительными элементами) способствуют не только упоминавшиеся уже димеризация и ионы цинка, но и его высвобождение из комплекса с белком теплового шока (hsp90) под влиянием лиганда. Связывание последнего с рецептором, процессы распознавания и димеризации неразрывно связаны с модуляцией/регуляцией транскрипции, и собственно сам рецептор эстрогенов, как и некоторые другие стероидные рецепторы, представляет собой транскрипционный фактор, индуцируемый появлением в среде (или изменением концентрации) соответствующего гормона. Для проявления полной транскрипционной активности необходимо фосфорилирование рецептора, которое считается важным как для его лигандзависимой, так и для лиганднезависимой стимуляции (Tsai et al., 1998). Существенно, что для последнего варианта характерно вовлечение в процесс митогенактивируемой протеинкиназы (МАРК), под влиянием которой фосфорилируется участок рецептора (Ser¹¹⁸), ответственный за функционирование АФ (Kato et al., 1997). В то же время через каскад МАРК—гуаниловые нуклеотиды связывающий белок — Ras реализуется эффект (в том числе утеротропный) ряда ростовых факторов, что свидетельствует о «перекрещивании» стероидного и пептидэргического сигнального пути как в стимуляции роста тканей, так и, очевидно, в процессе неопластической трансформации (см. гл. 1 и ниже).

Будучи сами транскрипционными факторами, рецепторы стероидов (в частности, эстрогенов) тем не менее вынуждены для максимального выявления их функциональных способностей взаимодействовать со структурными компонентами хроматина и, как принято выражаться, «рекрутировать» иные ядерные белки — факторы транскрипции. По сути дела, речь идет о формировании т. н. транскрипционной эндокринологии, поскольку наличие большого числа таких факторов и их комбинаций может приводить к весьма разнообразным гормональным эффектам, опосредованным индукцией различного набора гормончувствительных генов (O'Malley, 1995; Tsai et al., 1998). Упомянутые факторы транскрипции подразделяются в зависимости от направленности их действия на коактиваторы и корепрессоры. К первым относят такие факторы, как SRC-1 (steroid receptor coactivator-1) и связанные с ним CPB/P300, TIF2, AIB1 и т. д., а ко вторым — N-COR (nuclear corepressor), SMRT и другие. CPB — это белок,

связывающийся с цАМФ-чувствительным элементом (CREB), что еще раз подтверждает взаимопроникновение различных сигнальных систем. И перечисленные коактиваторы, и корепрессоры способны, в свою очередь, рекрутировать дополнительные регуляторные молекулы, соответственно облегчая или ограничивая доступ к промоторным участкам эстрогензависимых генов.

Абсолютной концентрации коактиваторов и корепрессоров и их соотношению в тканях-мишенях в настоящее время придается все большее значение, в том числе клиническое: непосредственное изучение данного вопроса показывает, что чувствительность к антагонистам эстрогенов сопряжена с более выраженным изменением уровня корепрессоров, чем коактиваторов. В то же время амплификация одного из коактиваторов, AIB1, выявляется в 5—10 % случаев первичного рака молочной железы и коррелирует с ЭР⁺, ПР⁺-фенотипом опухолей (Anzick et al., 1997). Чтобы уже не возвращаться к этому вопросу (поскольку он нередко в последнее время вызывает определенные дискуссии), отметим два момента. Во-первых, определяя рецепторный фенотип опухоли, следует иметь в виду, что радиоконкурентный и иммуноцитохимический методы анализа не исключают, а дополняют друг друга: например, сродство гормона к рецептору и скорость и интенсивность реакции опухолей молочной железы на гормонотерапию лучше предсказываются первым, а способность ткани к синтезу рецепторов и продолжительность ответа на гормональное лечение — вторым из названных методов (Goussard, 1998). Во-вторых, по данным, имеющимся на сегодняшний день, изучение экспрессии мРНК рецепторов эстрогенов и прогестерона не дает заметных преимуществ для характеристики гормоночувствительности нормальных и опухолевых тканей по сравнению с определением самих этих рецепторов (Nagai et al., 1994), хотя не исключено, что оно может оказаться полезным при проведении исследований на различных этапах гормонального канцерогенеза, а также в некоторых других отношениях (см. ниже).

Помимо важности белковых коактиваторов и корепрессоров, определяющих «направленность» транскрипции, ее скорость, точность и избирательность в существенной степени зависят от комбинации нуклеотидных регуляторных элементов, образующих т. н. промоторно-энхансерную область, или зону. В отличие от энхансеров, чья локализация по отношению к расположению конкретного эстрогензависимого гена нередко случайна, промоторы обычно располагаются в пределах 100 пар оснований, примыкающих к гену с 5'-конца. Особенно близко к месту старта транскрипции многих эстрогензависимых генов лежит короткая иницирующая последовательность, обозначаемая как TATA-box (проксимальный элемент), а дальше от него — значительно более длинный участок, известный как дистальный (upstream) промоторный элемент. Хотя связывание с элементами TATA-box является весьма существен-

ным и даже ключевым для начала транскрипции, оно нередко бывает весьма слабым и его стабилизация обеспечивается при участии факторов, связывающихся с дистальными структурами. Кроме энхансеров («усилителей» транскрипции) выявлены и т. н. сайленсеры (ее «усмирители»). Активации и тех и других способствует значительное число регуляторных факторов. Стероидзависимые энхансеры активируются, будучи связанными с гормонрецепторными комплексами (особенно в случае димеризации последних), а для перевода в активное состояние стероиднезависимых энхансеров необходимо взаимодействие с другими трансактивационными факторами (Tsai et al., 1998).

Относительно недавно выяснилось, что трансактивационные домены у «классического» эстрогенного рецептора (α) (структура которого была представлена ранее на рис. 17) и у эстрогенного рецептора второго типа (β) негомологичны, что свидетельствует об их способности активировать не только одинаковые, но и различные эстрогензависимые гены. Этому предшествовало открытие самого нового варианта эстрогенных рецепторов. Предположению о существовании последнего способствовал тот факт, что у мышей, «нокаутированных» по эстрогенному рецептору- α , т. е. не имеющих его гена, тем не менее в некоторых тканях сохранялась чувствительность к эстрогенам (Couse, Korach, 1999). Ген эстрогенного рецептора- β был первоначально клонирован из материала, полученного от крыс, а позднее его экспрессия была выявлена и у человека. У мужчин этот рецептор обнаружен не только в костях, легких, кишечнике, но и в тестикулах и предстательной железе, а у женщин — в частности, в яичниках, молочной железе и матке (Enmark, Gustaffson, 1998). Это привело к тому, что многие разделы онкологической эндокринологии, и прежде всего связанные с проблемой гормоночувствительности тканей (см. ниже) и с влиянием некоторых средств, которые используются или могут быть использованы для предупреждения развития гормонозависимых опухолей (см. гл. 8), вынужденно и по крайней мере частично «переписываются заново». Следует еще добавить, что эстрогенные рецепторы α и β (как и некоторые другие ядерные рецепторы) способны образовывать не только гомо-, но и гетеродимеры в присутствии лиганда (в анализируемом случае — эстрогена). Данным обстоятельством, как и упоминавшимся выше, может определяться транскрипционная активность этих рецепторов в конкретных условиях. Существенно также, что, по некоторым сведениям, посредством эстрогенных рецепторов- β может передаваться сигнал от катехолэстрогенов, в частности от 4-гидроксиэстрадиола, что может иметь отношение к генотоксическому варианту гормонального канцерогенеза (см. гл. 2). В то же время как в опухолях молочной железы, так и в нормальной ткани этого органа обнаружено от 3 до 5 изоформ эстрогенного рецептора- β , что делает всю проблему в целом еще более сложной (Leygue et al., 1999a).

Тем не менее очевидно, что именно анализ нормальной ткани должен служить отправной точкой при рассмотрении вопроса о роли тканевой чувствительности к гормонам в развитии злокачественных новообразований, поскольку процесс развития рецепторнегативных опухолей может как включать, так и не включать в себя начальную (преинвазивную) ЭР⁺-стадию (Lippman, Brown, 1999). В то же время не исключено, что при этом могут иметь значение не только качественные изменения состояния стероидных рецепторов, но и сдвиги в их числе. Так, при обнаружении эстрогенных рецепторов в нормальном эпителии молочных желез риск развития в последующем рака молочной железы был наиболее высок при промежуточных — не самых низких и не самых высоких — значениях уровня рецепторов, хотя при обработке результатов не учитывались ни день менструального цикла (у женщин с сохраненным циклом) при взятии материала на исследование, ни выработка медиаторных факторов пептидной природы (эстромединов, — см. гл. 1), ни интенсивность локального биосинтеза эстрогенов, ни ряд других моментов (Khan et al., 1998). Количественные изменения в содержании рецепторов эстрогенов, казалось бы, особенно важны в случае резких сдвигов в концентрации лиганда. Выяснилось, однако, что при длительной эстрогенной депривации эстрогенные рецепторы меняются и «качественно», становясь, в частности, более чувствительными к эстрогенам и в то же время обеспечивая селективную активацию лишь определенных генов (Jeng et al., 1998). В условиях избыточной эстрогенной стимуляции закономерные изменения свойств рецепторов до настоящего времени не обнаружены. Тем не менее проведенные исследования показали, что в нормальной ткани молочных желез отношение «дикого» (неизмененного) варианта мРНК рецептора эстрогенов к его варианту с делецией экзона 5 или 7, кодирующих гормонсвязывающий участок (см. рис. 17, а также текст выше), характеризуется более высокими значениями, чем в опухолях этого органа. Аналогичные данные были получены и применительно к вариантам рецепторов прогестерона (ПР), о которых речь еще пойдет далее; при этом соотношение варианта с делецией экзона 6 и «дикого» рецептора нарастало при переходе от нормальной ткани к ПР⁺-, а затем к ПР⁻-новообразованиям (Leugue et al., 1999b).

Закономерны ли такие изменения, или они, скорее, свидетельствуют о постепенной утрате гормоночувствительности, свойственной, что нередко отмечается, стадии прогрессии опухолевого роста? Обсуждая этот вопрос, необходимо прежде всего отметить, что когда речь идет об определении концентрации эстрогенных рецепторов, то оказывается, что она в немалом числе случаев новообразований молочной железы имеет более высокий уровень, чем в нормальной ткани, и, казалось бы, нельзя сделать простой вывод о постепенной потере чувствительности к гормонам по мере перехода от «нормы» к «ненорме» и при дальнейшем прогрессировании процесса. Другое дело, что такая количественная характе-

ристика, как содержание рецепторного белка, очевидно, не всегда бывает достаточной, и это отнюдь не противоречит тому, о чем говорилось выше, — все определяется тем, с какой целью используется тот или иной показатель.

Еще в конце 70-х гг. высказывалось предположение, что этапу, предшествующему клиническому выявлению опухоли, свойственно усиление экспрессии эутопических (нормальных) рецепторов, на смену чему приходит появление эктопических (при широком понимании — иных или качественно измененных) рецепторных белков (Cikes, 1978). Применительно к стероидным, в частности эстрогенным, рецепторам речь в этом случае, по современным понятиям, может идти о последствиях делеций в отдельных участках гена рецептора и об уже упоминавшемся существовании не только классического, но и рецептора- β , а применительно к передаче сигнала в пептидэргической системе — об изменениях несколько иного рода, в частности с вовлечением т.н. гетероответа (Берштейн и др., 1993; см. также ниже).

В связи с обнаружением эстрогенного рецептора- β теперь, по сути, нельзя уже, как раньше, прямолинейно утверждать, что присутствие в анализируемой ткани рецепторов эстрогенов — «это хорошо», поскольку, в частности, одновременное выявление в опухоли молочной железы ЭР- α и ЭР- β может быть связано с поражением регионарных лимфоузлов, что соответственно является не очень хорошим прогностическим фактором (Speirs et al., 1999). Определенный благоприятный момент представляет собой то обстоятельство, что, хотя экспрессия ЭР- β обнаруживается в подавляющей части случаев, лишь когда в той же ткани имеется и ЭР- α , абсолютная частота выявления ЭР- α существенно превосходит частоту обнаружения ЭР- β . Тем не менее, по предварительным наблюдениям, если присутствие в опухоли молочной железы ЭР- α и рецепторов прогестерона следует относить к разряду плюсов, то выявление там же ЭР- β — к числу минусов, отягощающих течение процесса. Следует отметить, что все эти заключения строятся пока еще преимущественно на применении ПЦР*-технологий, одним из недостатков которых является отсутствие полной уверенности в существовании надежной корреляции между уровнями мРНК и рецепторного белка (Speirs et al., 1999). Поэтому с таким вниманием следует относиться к первым работам, в которых о содержании ЭР- β (как белка) судили, используя метод иммуоблота, основанный на применении поли- или моноклональных антител к этому рецептору (Ficqua et al., 1999). Возможно, будут найдены и другие способы раздельного тестирования ЭР- α и ЭР- β , основанные на их связывании с селективными агонистами или на других методических подходах.

Как отмечалось ранее, ЭР- α и ЭР- β кодируются генами, содержащими по 8 экзонов. Согласно имеющимся данным, наличие де-

* ПЦР — полимеразная цепная реакция.

лений в структуре гена (т. е. отсутствие определенного генетического материала, например одного из экзонов) как причина развития гормонорезистентности все-таки более значимо, чем изменения по типу точковых мутаций, дупликаций и инсерций (Murphy et al., 1996; Leugue et al., 1999a, 1999b). Пока неясно, может ли то же самое быть справедливо и в отношении ранних этапов опухолевого роста, поскольку наличие делетированных вариантов эстрогенного рецептора (в частности, тех, в которых отсутствуют экзоны 5 или 7) является не только маркером трансформированной ткани, но может быть выявлено (хотя в целом реже, — см. выше) и в нормальной ткани молочной железы, эндометрия, миометрия и даже в мононуклеарах, выделенных из периферической крови (Moutsatsou et al., 1998). Так как делеции затрагивают преимущественно гормонсвязывающую область рецептора, признание их роли, казалось бы, оставляет открытым вопрос о том, как же в таком случае опосредуется избыточная гормональная стимуляция, столь важная, как полагают, для процесса гормонального канцерогенеза (см. разд. 6.3). В настоящее время считается, что носительство генов предрасположенности к развитию рака молочной железы BRCA1 и BRCA2 не влечет за собой существенных изменений в структуре и свойствах эстрогенных рецепторов. Кроме того, пока не подтверждается предположение, что риск развития некоторых гормонозависимых опухолей коррелирует с определенными особенностями аллельного полиморфизма самих генов эстрогенных рецепторов, а исследования взаимосвязи между гормоночувствительностью тканей-мишеней и вариантом полиморфизма генов некоторых ферментов стероидогенеза (в частности, CYP1B1, катализирующего образование 4-катехолэстрогенов, — см. гл. 2 и 5) были до сих пор, по существу, единичными.

Неоднократно при оценке значения в возникновении новообразований тканевой чувствительности к гормонам предпринимались попытки «выйти за пределы» ткани-мишени и использовать для анализа дополнительные факторы, в частности те из них, которые характеризуют состояние организма. Наибольшее внимание здесь привлекали и продолжают привлекать параметры, связанные с массой тела и другими конституциональными особенностями. Достаточно подробно этот вопрос рассмотрен в более ранней нашей работе (Берштейн, 1997). В ней отмечалось, что, по имеющимся наблюдениям, у постменопаузальных женщин, больных раком молочной железы, выявляется тенденция к позитивной корреляции между содержанием рецепторов эстрогенов в опухолях молочной железы и массой тела и что окончательному заключению препятствует отсутствие сведений о существовании такой же корреляции между уровнем упомянутых рецепторов и величиной основных компонентов состава тела (жировой и тощей массы), а также типом жировотложения. В последнее время подобные материалы накапливаются, и они свидетельствуют о том, что ЭР⁺-опухоли чаще выявляются у женщин

с андронидным (верхним) типом ожирения, которому свойственна инсулинорезистентность (Mannisto et al., 1996; см. также гл. 3). Соответственно, по данным, полученным ранее в нашей лаборатории Е. В. Цырлиной и А. С. Вишневским, содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона в новообразованиях молочной железы и эндометрия позитивно коррелировало с уровнем базальной и/или реактивной (в ответ на глюкозную нагрузку) инсулинемии, чем, по мнению этих исследователей, может определяться и биологическая природа соответствующих опухолей (Вишневский и др., 1993). Ранее подобные наблюдения могли бы трактоваться как «модификация свойств опухоли под влиянием различного эндокринного фона» (см.: Туркевич, Самунджан, 1975); нередко они используются и в поддержку представления о различных патогенетических вариантах гормонозависимых опухолей (см. гл. 3 и 7). Тем не менее, поскольку речь в данном случае идет об уже сформировавшихся новообразованиях, можно лишь предполагать, что аналогичные закономерности свойственны и ранним (начальным) этапам опухолевого роста.

Помимо инсулинемии проблема ожирения и макросомии так или иначе связана с вопросом о продукции и эффектах эстрогенов. Безотносительно к этому, как отмечалось в гл. 5, опухоли молочной железы, развивающиеся на фоне проведения ЭЗТ в менопаузе, более часто, чем в среднем в популяции, содержат рецепторы эстрогенов и прогестерона (Colditz, 1998). Принято полагать, что уровень эндогенных эстрогенов оказывает на эти параметры невыраженное влияние, если производить подобный анализ в пределах группы с одним и тем же состоянием менструальной функции (менопауза или сохраненный цикл), и это подтверждается соответствующими перспективными наблюдениями (Zeleniuch-Jacquotte et al., 1995). В то же время хорошо известно, что в опухолях молочной железы, выявляемых в менопаузе, содержание и частота обнаружения стероидных рецепторов существенно выше, чем в опухолях больных репродуктивного возраста, и соответственно какие-то закономерности, присущие обычной эндокринной регуляции, при этом сохраняются.

Кроме ЭЗТ ряд иных экзогенных факторов способны с тем или иным постоянством оказывать воздействие на воспринимающий гормональный сигнал аппарат тканей-мишеней, что также может иметь отношение к проблеме гормонального канцерогенеза. Среди подобных факторов может быть названо в первую очередь влияние ксеноэстрогенов, радиации, алкоголя, табачного дыма. Сведения по этому вопросу не всегда однозначны, и соответственно их перенос в повседневную реальность, по-видимому, не должен быть излишне прямолинейным, хотя они не могут и не приниматься во внимание. Так, при изучении влияния облучения на индукцию опухолей молочных желез у крыс, подвергнутых овариэктомии перед наступлением полового созревания, было показано,

что развивающиеся новообразования, как правило, не содержали рецепторов эстрогенов и прогестерона. Если же воздействию радиации предшествовало введение животным эстрадиолбензоата, то практически во всех возникших впоследствии опухолях упомянутые рецепторы обнаруживались (Inano et al., 1995).

Применительно к возможному эффекту ксеноэстрогенов следует иметь в виду существование двух точек зрения. В соответствии с одной из них некоторое увеличение концентрации эстрогенных рецепторов в новообразованиях молочной железы, якобы произошедшее за два десятилетия (70—90-е гг.), обусловлено воздействием накапливающихся в природе аналогов ДДТ и полихлорированных бифенилов (Dewailly et al., 1997). Другая касается стимуляции упоминавшихся в гл. 5 AhR-рецепторов диоксинами, которая сочетается с угнетением реакций, опосредованных вовлечением в процесс рецепторов эстрогенов (Safe, McDougal, 1997). По данным нескольких когортных исследований, потребление алкоголя предрасполагает к более частому развитию новообразований молочной железы, не содержащих рецепторов эстрогенов и прогестерона, однако в других наблюдениях этого подтвердить не удалось (см. обзор: Enger et al., 1999). Вопрос о том, как чувствительность опухолевой ткани к стероидам может быть связана с курением, достаточно подробно рассмотрен в отдельной работе (Берштейн, 1995а). Здесь тем не менее необходимо отметить несколько моментов.

В частности, согласно результатам недавно завершеного исследования, которое проводилось нами совместно с Е. В. Цырлиной, О. С. Колесник (Манихас), Д. А. Васильевым и В. Ф. Семиглазовым на достаточно большом материале, курящим, больным раком молочной железы, свойственна тенденция к развитию опухолей, в которых отсутствуют рецепторы прогестерона, но сохранены рецепторы эстрогенов (табл. 19). Данное обстоятельство может свидетельствовать о функциональных нарушениях на уровне эстрогенных рецепторов, не способных к адекватной передаче сигнала и к индук-

Таблица 19

Частота (%) выявления рецепторов эстрогенов (ЭР) и прогестерона (ПР) в опухолях у курящих и некурящих женщин, больных раком молочной железы

Группа больных	Курение	ЭР-, ПР-	ЭР-, ПР+	ЭР+, ПР-	ЭР+, ПР+
Репродуктивный период (282)	Нет (223)	25.6	16.1	20.6	37.7
	Да (59)	16.9	16.9	32.2	33.9
Менопауза (402)	Нет (360)	20.8	11.1	24.2	43.9
	Да (42)	16.7	7.1	28.6	47.6
Все (684)	Нет (583)	22.6	13.0	22.8	41.5
	Да (101)	16.8	12.9	30.7	39.6

Примечание. В скобках — число наблюдений; новообразование считалось рецептор-позитивным при содержании в нем рецепторов в концентрации не ниже 10 фМ/мг белка.

ции эстрогенчувствительных генов, в конкретном случае — гена рецепторов прогестерона. Подтверждением подобного заключения — как и результатов ряда иных работ, свидетельствующих о нарушениях стероидной рецепции под влиянием табачного дыма, является тот факт, что несмотря на то, что под воздействием конденсатов сигаретного дыма происходит трансактивация эстрогенных и AhR-рецепторов, она не приводит к достаточному уровню транскрипции соответствующих генов и, напротив, вызывает рефрактерность к влиянию эстрогенов, ограничивая, в частности, их способность к стимуляции митогенеза (Meek, Finch, 1999). Еще один вариант, нуждающийся в уточнении, — изменение под влиянием курения величины соотношения ЭР- α /ЭР- β , скорее всего, в пользу последнего. Отметим, что особенности влияния табачного дыма на AhR-рецепторы в значительной степени сходны с таковыми, свойственными диоксинам. Необходимо также подчеркнуть фазность, присущую, по экспериментальным наблюдениям, воздействию табачного дыма на утеротропный эффект эстрогенов, — когда этапу угнетения предшествует период стимуляции (Берштейн и др., 1998б; гл. 5), что может иметь непосредственное отношение к модифицирующему влиянию курения на гормональный канцерогенез.

Еще одной «переменной», сказывающейся на чувствительности тканей к гормонам, является этническая принадлежность, или, иначе, генетическое несходство популяций (см. гл. 4). Отметим в этом отношении, в частности, тот факт, что опухоли молочной железы у афро-американок, как правило, реже содержат рецепторы эстрогенов и прогестерона, чем опухоли у белых женщин (примерно в 1.3—1.5 раза), что может отражаться на послеоперационном течении заболевания (Gapstur et al., 1996). Вопрос о том, сказывается ли данное обстоятельство на особенностях реализации ранних этапов опухолевого роста, нуждается в дальнейшем изучении, хотя, по предварительным данным, различие в содержании ЭР- α в нормальной ткани молочных желез предопределяет более высокую частоту развития новообразований этого органа у австралийцев по сравнению с японками (Lawson et al., 1999).

Несмотря на то что при изучении проблемы гормонального канцерогенеза наибольшее внимание, как уже отмечалось, уделяется рецепторам эстрогенов, что нашло отражение в материале, изложенном выше, невозможно хотя бы кратко не упомянуть о других рецепторах, принадлежащих к этой группе. О рецепторе прогестерона уже в той или иной степени говорилось, так как его анализ нередко в функциональном смысле увязывается с анализом рецепторов эстрогенов. Между тем и в структуре и в свойствах этих рецепторов имеются наряду со сходством и заметные различия. К сходным характеристикам можно отнести, в частности участие фосфорилирования в регуляции рецепторопосредованной транскрипции и упоминавшееся существование не только «диких», но и deletированных вариантов мРНК прогестероновых рецепто-

ров и в нормальной и в трансформированной ткани (Leygue et al., 1999b). Особенностью рецептора прогестерона у человека является существование двух его основных форм А и В, отличающихся наличием дополнительного 164-аминокислотного N-концевого участка у последней. По некоторым данным, А-форма выполняет функцию ингибитора, а В-форма — активатора транскрипции генов, чувствительных к прогестерону. Очень важно в связи с этим обращать внимание на соотношение упомянутых форм рецептора, и оказалось, в частности, что, хотя во многих репродуктивных тканях данная величина близка 1, в ПР*-новообразованиях молочной железы более чем в 12 % опухолей отношение А : В превышает 2 (Graham et al., 1996).

Значение данного факта пока неясно, равно как и неизвестна потенциальная важность подобного сдвига для осуществления начальных этапов гормонального канцерогенеза. Однако недавно получило экспериментальное подтверждение предположение о том, что прогестерон (действие которого опосредовано его рецепторами) может выступать в качестве праймера, обеспечивающего «сдвиг» от чувствительности тканей к стероидам в направлении их преимущественной чувствительности к пептидным ростовым факторам (о чем пойдет речь далее), включая ЭФР. Подобный эффект прогестерона, как полагают, имеет значение и для влияния данного гормона на пролиферацию маммарного эпителия, и для его участия (в дополнение к эстрогенам, — см. гл. 2) в возникновении новообразований молочной железы, и в то же время — для объяснения постепенно развивающейся резистентности к стероидам по мере прогрессирования рака этого органа (Lange et al., 1999).

Рецепторы андрогенов, также входящие в суперсемейство ядерных рецепторов, традиционно рассматриваются среди факторов, вовлеченных в процесс развития рака предстательной железы, хотя в последнее время их полиморфизм становится предметом изучения и при раке молочной железы. Особенностью этих рецепторов является локализация их гена не на соматической, а на половой (X) хромосоме. Первый экзон гена андрогенного рецептора (AR) кодирует два протяженных аминокислотных повтора, один из которых (CAG_n) имеет отношение к трансактивационной способности AR, которая изменяется в зависимости от преобладания того или иного CAG_n-аллелотипа; считается, в частности, что более короткий вариант CAG_n предрасполагает к возникновению карциномы простаты (Ross et al., 1998).

По современным представлениям, роль и самих тиреоидных гормонов, и чувствительности к ним тканей — и соответственно тиреоидных рецепторов — в гормональном канцерогенезе (если не считать некоторые новообразования аденогипофиза) преимущественно вспомогательная, хотя не следует сбрасывать со счетов и то особое значение, которое придается трийодтиронину (см. гл. 2). Рецепторы кортикостероидов важны — при рассмотрении их под определен-

ным углом зрения — уже хотя бы из-за имеющейся у них гомологии с отдельными участками рецепторов эстрогенов и из-за того, что они способны превращаться в формы, активирующие как кортикостероидчувствительные, так и эстрогенчувствительные элементы генома (Tsai et al., 1998). Несмотря на то что ретиноиды входят в группу профилактических (противоопухолевых) соединений (см. гл. 8), избыточная экспрессия одного из ядерных рецепторов — т. н. X-рецептора ретиноидов — существенно (до 8 раз) повышает риск развития протокового рака молочной железы *in situ*, т. е. клинически начальной его формы (Lawrence et al., 1998); предполагается, что на определенном этапе этот эффект опосредуется вовлечением в процесс стероидов и/или ростовых факторов. В тесном взаимодействии с теми и другими функционируют и ядерные рецепторы витамина D₃, преимущественная «задача» которых — участие в регуляции пролиферации и особенно дифференцировки.

Даже столь краткое перечисление имеющихся сведений указывает на то, что существует целый ряд механизмов, которые обеспечивают неизолированный, «ансамблевый» характер поддержания чувствительности ткани к гормонам и подтверждают значимость перекреста (cross-talk) между отдельными сигнальными системами, в том числе для процесса гормонального канцерогенеза.

6.2. Мембранная пептидэргическая рецепция

Постоянство, с которым снова и снова приходится возвращаться к взаимодействию сигнальных систем, есть прежде всего отражение существующей реальности. Действительно, в гл. 2, например, уже говорилось о том, что в зависимости от объекта эстрогены могут действовать на ткань-мишень прямо или «прибегать к услугам» посредников. Последними являются эстрогениндуцибельные белки, или эстромедины. К ним относятся в первую очередь ТФР- α , ЭФР, ИПФР-I и ряд других пептидов, обладающих митогенным действием. Аналогично, в частности, благодаря стимуляции фосфорилирования эстрогенных рецепторов и взаимодействию процессов трансактивации рецепторных генов реализуется утеротропный эффект ИПФР-I и ЭФР. Не боясь ошибиться, можно высказать предположение, что подобное взаимодействие и его нарушения существенны для обеспечения не только физиологического роста гормонозависимых тканей.

Приступая к сжатому анализу этого вопроса, необходимо отметить несколько обстоятельств. Так, наряду с координированной и, казалось бы, однонаправленной передачей сигнала через рецепторы ЭФР и эстрогенов под воздействием некоторых факторов наблюдается инверсность или реципрокность в экспрессии этих рецепторов. В частности, активатор протеинкиназы C — фоболо-

вый эфир — угнетает экспрессию рецепторов эстрогенов и стимулирует образование рецепторов ЭФР в эстрогензависимой линии рака молочной железы MCF-7, что может быть объяснено последовательным (ступенчатым) характером развивающихся при этом реакций (Lee et al., 1996). Несомненно, имеет значение и специфика самого объекта. Это обнаруживается на примере сопоставления закономерностей, присущих ткани молочной железы и эндометрия и исходящим из них опухолям. Новообразования молочной железы предлагается условно подразделять на имеющие эндокринный и аутокринно-паракринный рецепторные фенотипы. В первом случае в опухолях присутствуют рецепторы эстрогенов и прогестерона и отсутствуют рецепторы ЭФР, во втором — наоборот, в опухолях преобладают рецепторы ЭФР. Клиническая картина таких новообразований существенно разнится: последние значительно более агрессивны. Независимо от того, являются подобные закономерности результатом прогрессирования опухолевого роста или присущи «исходной» ткани изначально, существенно то, что они не выявляются в ткани рака тела матки: несмотря на обнаружение в последней рецепторов ЭФР в большом числе случаев (по некоторым данным, даже чаще, чем в ткани рака молочной железы), аутокринно-паракринная регуляция роста рака эндометрия посредством ЭФР, скорее всего, не реализуется и наличие рецепторов ЭФР на клиническом течении этого заболевания не сказывается (Кушлинский, Герштейн, 1996; Reynolds et al., 1998).

Другой аспект проблемы касается собственно системы передачи сигнала внутрь клетки от факторов пептидной природы. Данный вопрос рассматривался в специальной работе (Берштейн и др., 1993), хотя за последние несколько лет произошло естественное накопление материала, в том числе и в отношении процесса гормонального канцерогенеза. В настоящее время считается, что помимо тирозинкиназного пути к индукции под влиянием ростовых факторов уже упоминавшейся митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) (Kato et al., 1997) подключается и система рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR). Это достигается, в частности, как показано группой А. Ульриха, фосфорилированием/трансактивацией рецепторов ЭФР под влиянием агонистов GPCR (Daub et al., 1996), что, по сути дела, является возвращением к проблеме лиганднезависимой стимуляции рецепторов (см. выше и в гл. 1). В цепь перечисленных реакций включается набор малых (типа p21 — белкового продукта гена Ras) и больших (с молекулярной массой 80—90 кД) G-белков, причем именно преимущественно последние вовлечены в передачу сигнала, индуцированного целым рядом пептидных гормонов.

Не останавливаясь здесь на некоторых особенностях переноса сигнального импульса в нормальные и трансформированные ткани от инсулина и ИИПФ-I (см. гл. 1 и 3), а также на системе, замыкающейся на протеинкиназу C/ионы кальция (Авдонин, Ткачук, 1994),

кратко упомянем лишь о возможной роли в гормональном канцерогенезе аденилатциклазного комплекса (АЦК). Здесь заслуживает внимания тот факт, что невысокая базальная активность аденилатциклазы не является общим признаком опухолевого роста или предрасположенности к нему. Варианты реакции аденилатциклазы на гормональную стимуляцию в опухолевой и предопухолевой ткани также разнообразны — от ее ослабления до развития гетероответа, т. е. появления чувствительности к гормону, который в нормальных условиях подобного эффекта не вызывает. «Слабые точки» (т. е. места с первоочередной склонностью к повреждению) в механизме трансмембранной передачи сигнала в системе АЦК могут быть установлены уже на начальных этапах опухолевого роста. Наконец, гормоночувствительность АЦК в существенной степени модифицируется в зависимости от липидного состава мембран и ряда других липидассоциированных факторов, в свою очередь тесно связанных с проблемой канцерогенеза (Берштейн и др., 1993).

Определенным сближающим моментом в функционировании систем стероидэргической и пептидэргической регуляции является тот факт, что и в последнем случае могут быть выделены особые участки генома, воспринимающие сигнал (response elements), и ассоциированные с ними молекулы, участвующие в обеспечении транскрипции. Для системы протеинкиназы C/Ca^{2+} эту роль выполняют продукт протоонкогена *c-jun* и активирующий белок AP-1, а для АЦК-протеинкиназы A, как уже отмечалось, — связывающий белок цАМФ-зависимого «чувствительного элемента», CREB (Kahn et al., 1998). Нарушения регуляции на всех уровнях передачи сигнала от пептидных гормонов и ростовых факторов выявляются при неопластической трансформации значительно чаще, чем изменения мутационного характера. Тем не менее в отношении аденом гипофиза, имеющих во многих случаях моноклональное происхождение, и некоторых тиреоидных карцином мутация генов, кодирующих α -субъединицы G-белков аденилатциклазы, а именно G_i и G_{i2} , нередко рассматривается как пусковой механизм опухолевого роста (Spada et al., 1998), что свидетельствует о разнообразии форм и способов вовлечения систем поддержания тканевой чувствительности к гормонам в процесс канцерогенеза.

6.3. Анализ и синтез

В начале главы отмечалось, что для реализации феномена передачи гормонального сигнала помимо самого гормона или ростового фактора должен существовать объект, на который они действуют, или ткань-мишень. Могут ли изменения гормоночувствительности последней быть достаточными для индукции в ней новообразований? Принимая во внимание сведения, представленные выше, следует признать, что теоретически, а иногда и практически такое

возможно, хотя и сам гормональный канцерогенез, и события, к нему предрасполагающие, — несомненно результат комплексных и многокомпонентных процессов. Справедливости ради следует отметить, что методические приемы, благодаря которым оценивается продукция/уровень тех или иных гормонов или их метаболизм, отработаны лучше и применяются чаще, а заключения, которые делаются на этом основании, более привычны, чем аналогичные «параметры» исследования чувствительности к гормонам в т. н. макроскопически нормальной ткани; однако зачастую эти приемы и выводы при всей их важности остаются уделом лишь небольшого числа хорошо подготовленных лабораторий. Трудно иногда бывает и провести параллель между изменениями в нормальных тканях (в частности, возрастными) и их предрасположенностью к опухолевому росту, что также не способствует популяризации получаемых данных. Наконец, далеко не всегда может быть найден явный фенотипический эквивалент измененной тканевой реакции на гормон, что несомненно затрудняет ее «диагностику».

Характер обнаруживаемых нарушений гормоночувствительности свидетельствует о том, что среди них могут быть выделены изменения количественного и качественного характера, нередко сочетающиеся между собой и весьма многообразные. Они могут проявляться сдвигами в числе рецепторных молекул, в их пространственной конфигурации, особенностях сопряжения со значительным числом пострецепторных механизмов (включая, в частности, различные «вторичные посредники» и реакции фосфорилирования) и т. д. О важности последних говорит, например, тот факт, что цАМФ-зависимым фосфорилированием клеточных белков может определяться баланс в соотношении эстрогенных и антиэстрогенных свойств у целого ряда соединений с остаточной эстрогенной активностью (Katzenellenbogen et al., 1996).

Помимо упомянутых изменений на уровне самих рецепторных белков и пострецепторных реакций все большее внимание привлекают к себе явные и потенциальные нарушения клеточного генома, участвующие в обеспечении восприятия гормонального сигнала. Уже говорилось, что эта структура становится все более сложной и пополняется не только сведениями о числе и иных свойствах экзонов соответствующего гена, но и об их функциональном предназначении, о наличии коактиваторов и корепрессоров транскрипции, энхансеров и сайленсеров и т. д., и, как следствие, становится все больше объектов, повреждение которых может быть одним из стимулов к опухолевому росту. Можно дополнить приведенные сведения, например, упоминанием о том, что слияние (создание химеры) транскрипционного фактора — белка гена *jup* — с гормонсвязывающим доменом рецептора эстрогенов приводит к неопластической трансформации эмбриональных фибробластов и некоторых иных клеточных линий (Kruse et al., 1997), а с другой стороны, без боязни впасть в ошибку предположить, что

основные достижения транскрипционной эндокринологии на этом пути еще впереди.

Исследования, которые затрагивают, казалось бы, более осязаемые изменения генов рецепторов, в частности по типу делеций, до сих пор были более популярны в отношении уже сформировавшихся новообразований, а изучение аллельного полиморфизма тех же генов пока не дало применительно к анализируемой проблеме ощутимых результатов. Полезным представляется анализ соотношения отдельных изоформ нового эстрогенного рецептора- β , позволивший установить определенную динамику при «продвижении» от нормальной к трансформированной ткани молочной железы (Leygue et al., 1999a); однако первичность этих изменений, равно как и перераспределения самих рецепторов α и β , в качестве возможного пускового фактора гормонального канцерогенеза достаточно сомнительна. Вторичны и те варианты усиления эстрогенной стимуляции, которые связаны с неспособностью мутантной формы антионкогена p53 (в отличие от его «дикого» варианта) репрессировать трансактивационную функцию рецепторов эстрогенов (Yu et al., 1997). В то же время, по некоторым данным, последние могут оказывать влияние на свою собственную экспрессию, и подобная ауторегуляция, как полагают, способна приводить к накоплению этих рецепторов в ряде тканей-мишеней и, как следствие, к гиперреактивности соответствующей сигнальной системы. Повышенной чувствительности (сенситизации) к сигналу придавалось определенное значение при оценке роли избыточной гонадотропной стимуляции в овариальном канцерогенезе, однако необходимо иметь в виду, что в условиях длительного повышения концентрации гормонов, сопряженных через рецептор с АЦК (каковыми являются гонадотропины), возможно и последующее развитие десенситизации, т.е. снижения реакции ткани на гормон-стимулятор (см.: Берштейн и др., 1993).

Роль стимулятора-лиганда, естественно, важна и по иным соображениям, в частности потому, что под его влиянием индуцируются конформационные изменения в структуре рецептора, модифицирующие функцию последнего (Brzozowski et al., 1997; разд. 6.1). Тем не менее многократно обсуждавшаяся выше активация рецепторов по лиганднезависимому механизму несомненно не менее значима для проблемы гормонального канцерогенеза, так как в ее процессе происходит «сочленение» стероид- и пептидзависимых сигнальных путей и могут реализоваться возможности для передачи и митогенного и генотоксического импульса. Что же касается отличий отдельных нормальных и опухолевых тканей по представленности в них и функциональной значимости рецепторов стероидов и факторов роста (в частности, ЭФР, — см. разд. 6.2), то их следует рассматривать как одну из иллюстраций своеобразия различных гормонозависимых новообразований, чему будет уделено внимание в следующей главе.

Глава 7. ЧАСТНАЯ ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИЯ И ГОРМОНАЛЬНЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Настоящая глава несомненно очень важна, и практически каждый ее раздел мог бы быть предметом отдельной книги (в качестве вряд ли особо нужного доказательства см., например, *Endocrinology of breast.*, 1999). Наша задача состоит в том, чтобы выборочно и с учетом лимита типографских страниц рассмотреть несколько основных злокачественных новообразований, которые так или иначе связаны с проблемой «гормоны и рак». Чтобы придать изложению определенную систематичность, представляется оправданным придерживаться по возможности в каждом разделе общего плана, последовательно анализируя вначале известные или предполагаемые факторы риска и роль возрастных эндокринных изменений, затем — механизмы гормонального канцерогенеза, значение ассоциированных с гормонами экзогенных и генетических воздействий, а также гормоночувствительность соответствующей ткани и т. д., т. е. следовать тому «сценарию», по которому написана и вся книга. Однако прежде чем перейти к выполнению этого плана, надо сделать несколько дополнительных замечаний или, точнее, разъяснений. В частности, мы не будем специально касаться здесь вопроса об опухолях эндокринных желез (например, аденом гипофиза, новообразований мозговой и корковой части надпочечника, щитовидной и паращитовидной желез, гастроэнтеропанкреатической системы и т. д.), которые зачастую бывают спорадическими и семейными. В основе многих из них (в первую очередь семейных форм) лежат генетические нарушения с вовлечением ряда специфических онкогенов и антионкогенов. Часть этих нарушений наследуется, другие (накладывающиеся на первые) носят стохастический характер, а клинические проявления комбинации и тех и других нередко укладываются в синдромы множественных нейроэндокринных неоплазий — т. н. MEN-1 и MEN-2 (Lairmore, Wells, 1997).

Не будет здесь речь также идти об опухолях, в патогенезе которых роль гормонально-метаболических факторов хотя и признается, но, вероятно, не является ведущей (рак гортани, почки и др.). Кратко и только в заключительной части последнего раздела главы будет упомянуто о первично-множественных новообразова-

ниях. Между тем именно это понятие клинической онкологии весьма существенно для понимания как различий, существующих между отдельными опухолями, так и, главное, их фундаментального сходства, основанного на единстве значительного числа факторов риска гормонально-метаболической природы, нередко объединяемых представлением о синдроме канкрофилии (Дильман, 1987; гл. 3). В последние годы общность гормонассоциированных механизмов патогенеза значительного числа злокачественных опухолей пытаются анализировать, принимая за основу данные проспективных масштабных исследований уровня стероидных гормонов, инсулина, ИПФР и их связывающих белков, аллельного полиморфизма рецепторов эстрогенов и андрогенов, цитохромов P450 (CYP17, CYP11B1 и др.). Это реализуется, например, в программе МАИР, носящей название «European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition» (EPIC), которая запланирована на 1995—2010 гг. и охватывает население 9 европейских стран. Ранее уже отмечалось, что и «внутри» отдельных новообразований могут быть выделены группы больных и варианты течения заболевания, свидетельствующие о возможности существования различных патогенетических типов опухолей, что, в свою очередь (наряду с другими причинами), может быть отражением существования различных вариантов гормонального канцерогенеза (см. гл. 2).

Отличия между гормонозависимыми новообразованиями различной локализации характеризуются, помимо прочего, тем возрастным периодом (десятилетием), в котором они обнаруживаются с наибольшей частотой, а также теми особенностями в скорости прироста заболеваемости, которые выявляются после наступления менопаузы (см. выше; рис. 10). В то же время анализ изменений репродуктивной функции и некоторых других гормонассоциированных показателей в процессе даже относительно непродолжительной эволюции человеческой популяции (от «охотниц-собирательниц», живших 10 000 лет тому назад, до современных американок) показывает, насколько значимы такие изменения для развития достаточно широкого спектра новообразований, и подтверждает тем самым единство факторов риска, способствующих возникновению этих опухолей (Eaton et al., 1994).

7.1. Рак молочной железы

Это заболевание, безусловно, лидирует среди процессов, привлекающих к себе внимание специалистов, работающих в области эндокринологии злокачественных новообразований. Основных причин тому две: предполагаемая связь с влиянием гормонально-метаболических факторов на возникновение и течение болезни и, что особенно важно, высокая частота распространения последней, заставляющая проводить активное изучение ее причин и механиз-

мов. Уже тот факт, что у женщин рак молочной железы встречается по крайней мере в 100 раз чаще, чем у мужчин, давно заставил исследователей признать, что оценка состояния репродуктивной системы — один из важных подходов к изучению патогенеза данной опухоли. Это, в частности, находит свое отражение в том, что среди факторов риска рака молочной железы, значение которых подтверждено многократными и мультицентровыми эпидемиологическими исследованиями, наряду с наличием того же заболевания у кровных родственников и предшествовавшими биопсиями по поводу доброкачественных процессов в железе представлены раннее наступление менархе, поздняя менопауза и поздние первые роды. (На этом основании выстроен ряд моделей предсказания в цифровом выражении индивидуального риска развития заболевания у «носительниц» перечисленных стигмат, — Gail et al., 1989.) Однако необходимо подчеркнуть, что если сочетание ранней первой менструации и поздней менопаузы есть, в частности, отражение более продолжительного репродуктивного периода (и соответственно более длительной гормональной стимуляции молочной железы), то поздние первые роды, как правило, расцениваются с иных позиций — отсроченного завершения полноценного функционального созревания органа.

В этом отношении подчеркивается, что дифференцировка клеточных элементов молочной железы, начинаясь с юности, достигает своего пика после первых родов и лактации с последующим регрессом в период менопаузы. Важной характеристикой этих изменений является соотношение примитивных протоков, классифицируемых как лобулы 1 и 2, и дифференцированных железистых структур (лобул 3 и 4), составляющих в совокупности т. н. терминальные протоково-дольковые единицы. Считается, что более высокий уровень пролиферации в лобулах 1 и 2 есть результат их более высокой чувствительности к гормональной стимуляции, и, как следствие, в этих лобулах чаще, чем в лобулах 3 и 4, находят признаки атипии или карциномы *in situ* (Russo, Russo, 1997). В этих примерах можно видеть пересечение нескольких «векторов», в частности, каким должно быть состояние ткани-мишени (что только что обсуждалось), какие гормоны способны оказывать на нее пробластомогенное действие и в каком возрасте они действуют в этом отношении наиболее эффективно.

Применительно к последнему вопросу значительное внимание (как уже отмечалось в гл. 3) в настоящее время уделяется перинатальному и особенно внутриутробному периоду жизни. Предполагают, что в этот момент «отбираются» своеобразные стволовые клетки, наименее резистентные к неблагоприятным гормональным воздействиям *in utero* и способные в дальнейшем, подвергаясь гормональной стимуляции уже во взрослой жизни, приобретать черты истинных опухолевых клеток (Adami et al., 1995). При этом, о чем уже говорилось ранее, маркерами пре-/перинатальной предраспо-

ции к развитию рака молочной железы являются рождение с крупной массой, желтуха новорожденных, отсутствие токсикозов беременности и т. д., а их истинными эквивалентами, возможно, имеющими значение в патогенезе заболевания, — избыточная внутриутробная продукция эстрогенов и ростовых факторов типа ИПФР-I (Michels et al., 1996; Берштейн, 1997; Ekblom et al., 1997). Влияние этих гормонов и гормоноподобных факторов может носить более быстрый или, наоборот, отсроченный характер, создавая условия для возникновения различных патогенетических вариантов рака молочной железы и подтверждая значение возрастного (временного) фактора при этом заболевании (Семиглазов, 1980, 1997; Дильман, 1987; см. также табл. 9).

Клиническим отражением данной ситуации является в первую очередь существование пре- и постменопаузальной формы рака молочной железы и двух более или менее четких возрастных пиков заболеваемости, разнесенных примерно десятилетием во времени. Пре- и постменопаузальные варианты болезни различаются не только целым рядом клинических особенностей, но и частотой выявления некоторых эпидемиологических факторов риска, и спектром гормонально-метаболических нарушений. Характерный пример — роль избыточной массы тела и отличия в его составе (в соотношении «жир/тощая масса») при одной и той же массе тела: большая масса и увеличение доли жира в теле повышают риск развития постменопаузального рака молочной железы и, напротив, «защищают» от возникновения его пременопаузального варианта (Берштейн, 1997; гл. 3). Ожирению свойственны отклонения в различных эндокринных гомеостатах, и соответственно инсулинорезистентность является одним из тех параметров, который наряду с нарушениями в продукции стероидов в настоящее время расценивается как один из ведущих факторов предрасположенности к развитию рака молочной железы (Bruning et al., 1992; Гамаюнова и др., 1997). Отличия в этом отношении между инсулином и ИПФР-I состоят в том, что, по проспективным наблюдениям, избыток ИПФР-I в циркуляции предрасполагает к возникновению пременопаузального варианта рака молочной железы (Hankinson et al., 1998; табл. 9), в то время как гиперинсулинемия и инсулинорезистентность повышают риск развития и той и другой формы заболевания (Bruning et al., 1992). Аналогично двум последним факторам действует и ускоренный рост тела в длину в период пубертета (Berkey et al., 1999).

Переходя вновь к стероидам, необходимо отметить, что повышенный риск возникновения рака молочной железы определяется не только эстрогенами и их избыточной стимуляцией ткани-мишени. По некоторым данным, прирост в заболеваемости раком молочной железы у женщин, получавших в менопаузе комбинацию эстрогенов и прогестиннов, практически такой же, как у женщин, лечившихся только эстрогенами, или даже выше, чем у последних

(Schairer et al., 2000); это соответствует представлению о том, что прогестерон оказывает митогенное влияние на эпителий молочной железы (Pike, 1987; Henderson et al., 1997; гл. 2, 5). Связь андрогенов с той же проблемой проявляется в двух основных отношениях: риску развития рака молочной железы в соответствии с некоторыми, но не всеми, имеющимися проспективными исследованиями способствует, с одной стороны, снижение продукции надпочечниковых андрогенов, в частности дегидроэпиандростерон-сульфата (что совпадает с прежними выводами о значимости т. н. дискриминанты Бальбука, — Bulbrook et al., 1971), а с другой — избыток преимущественно гонадных андрогенов типа тестостерона (Cauley et al., 1999). Не исключено, что отмеченная, хотя и непостоянная, разнонаправленность изменений может быть обусловлена различным влиянием инсулина на продукцию андрогенов в гонадах и коре надпочечников, что, в свою очередь, является дополнительным свидетельством сочетанного вовлечения стероидных и пептидных гормонов в анализируемый процесс. Еще одно подтверждение тому — недавно представленные результаты проспективных наблюдений, в которых прослеживается прямо пропорциональная зависимость между уровнем пролактина в плазме и последующим развитием рака молочной железы (Hankinson et al., 1999; гл. 2).

Возвращаясь к эстрогенам, необходимо еще раз отметить возможность опосредования их эффекта пептидными факторами роста — ИПФР-I, ЭФР, ТФР- α и др., связь этих гормонов с регуляцией и стимуляцией неоангиогенеза и способность нормальной и малигнизированной ткани молочной железы (причем ее различных клеточных элементов) к локальной продукции эстрогенов, которая является частью более общей системы их внегонадного биосинтеза (Miller, 1996; Берштейн, 1998а; Santen, 1998). Роль экстрагонадного образования эстрогенов подтверждается, в частности, тем, что в большинстве проведенных проспективных исследований более высокий уровень эстрогенов в крови в менопаузе сопутствовал и более высокой степени риска развития рака молочной железы (Toniolo et al., 1995; Cauley et al., 1999).

Помимо продукции классических эстрогенов, их секреции в кровь и выведения с мочой, а также взаимодействия со связывающими белками, которое определяет долю свободного, «биоактивного» гормона, представляются весьма важными, как уже отмечалось, и особенности их метаболизма, в том числе внутритканевого. При осуществлении этих реакций помимо взаимопревращений классических эстрогенов возникают некоторые их дериваты, прежде всего катехолэстрогены с гидроксильной группой в 4-м положении, обладающие не только гормональными, но и генотоксическими свойствами (Liehr, Ricci, 1996; Коваленко и др., 1997). Это послужило одним из оснований к выделению промоторного и генотоксического типа гормонального канцерогенеза (Берштейн, 1995а, 1998а, 1998б; Yager, Liehr, 1996; гл. 2), что применительно

к раку молочной железы оправдывается, в частности, тем значением, которое придается образованию аддуктов ДНК с производными эстрогенов в ее патогенезе (Malins et al., 1998). Тип гормонального канцерогенеза может (что обсуждалось выше, — гл. 5) модифицироваться под воздействием факторов внешней среды (включая некоторые гормональные препараты, питание, и особенно его жировой компонент, курение, алкоголь, ксеноэстрогены и т. д.), которые способны оказывать влияние не только на возникновение, но и на особенности течения рака молочной железы. В неменьшей степени через участие гормонов и гормоноподобных соединений опосредуется роль этнических и значительного числа генетических факторов в развитии этого заболевания; часть из них реализует свое действие в результате изменения гормоночувствительности нормальной и опухолевой ткани (см. гл. 4 и 6).

Содержание рецепторов прогестерона в ткани молочной железы не только косвенно характеризует ее чувствительность к эстрогенам, но и коррелирует, по некоторым данным, с тканевой концентрацией простатспецифического антигена (ПСА) — сериновой протеазы с трипсиноподобными свойствами. Характерной чертой ПСА, отмечавшейся ранее (см. гл. 3), является его (как и некоторых других сериновых протеаз) способность нарушать взаимодействие в системе ИПФР-I—ИПФР-связывающий белок-3 таким образом, что действие ИПФР-I на маммарный эпителий возрастает (Cohen et al., 1994). Этот нарушенный баланс, опосредуемый через присутствие в ткани рецепторов ИПФР-I, в сочетании со стимулирующим влиянием других ростовых факторов, в частности ЭФР (см. гл. 6), свидетельствует, как отмечалось, не только о роли модифицированной стероидной и пептидной регуляции в генезе рака молочной железы, но и о тех ключевых объектах, которые — наряду с проявлениями синдрома канкрофилии и метаболической иммунодепрессии (см. гл. 3) — могут быть мишенью для предупредительных воздействий.

7.2. Рак эндометрия

Это заболевание встречается в несколько раз реже, чем рак молочной железы, и в то же время в отношении его нередко высказывается мнение, что среди всех гормонозависимых новообразований этиология рака тела матки является «наиболее понятной» (Henderson et al., 1997) — по крайней мере многим хочется так думать. В группе эпидемиологических факторов риска рака эндометрия выделяются своей частотой малое число родов или бесплодие, ожирение, поздняя менопауза, в то время как раннее менархе и особенно поздние первые роды далеко не так важны, как это наблюдается в отношении рака молочной железы. По классической и, можно сказать, современной догматической схеме основную роль

в патогенезе заболевания играет избыточная и не встречающаяся противодействия (unopposed) эстрогенная стимуляция эндометрия, сочетающаяся соответственно с недостаточностью гормонов желтого тела. Такие заключения делались и 40 лет тому назад, но и тогда казалось, и сейчас продолжает казаться, что в этом выводе чего-то не хватает, что и пытались осмыслить на протяжении всего этого времени многие исследователи.

Эстрогенная теория тем не менее остается ведущей и значимой, и в нее укладываются многие имеющиеся факты и наблюдения. С ее позиций может быть объяснена связь возникновения болезни с бесплодием (в частности, через частые ановуляторные циклы), ожирением (в том числе через усиленную экстрагонадную продукцию эстрогенов), поликистозом яичников (через свойственное ему избыточное образование эстрогенного предшественника андростендиона) и т. д. Однако даже те, кто являются сторонниками такой точки зрения и придают при этом важное значение эстрогениндуцированному митогенезу, отмечают, что корреляция между интенсивностью пролиферации эндометрия и концентрацией эстрогенов в крови имеется лишь до определенного, порогового значения последней (Pike, 1987; Key, 1995) и что пролиферация — это еще далеко не злокачественная трансформация (см. гл. 1 и 2). В то же время безусловного упоминания заслуживает тот важный факт, что эстрогенозависимость нормального и малигнизированного эндометрия существенно выше, чем соответствующих тканей молочной железы. Это обстоятельство далеко не исчерпывающим образом проиллюстрировано в табл. 20, в которую включены также некоторые дополнительные сведения, указывающие на заметные и имеющие отношение к анализируемой проблеме различия между двумя сравниваемыми заболеваниями. Некоторые из этих примеров (ср., в частности, лечебный эффект прогестинов и ингибиторов ароматазы, исходя из тех данных, которые имеются на сегодняшний день), однако, позволяют сделать вывод о том, что дело заключается не столько в избыточной продукции эстрогенов, сколько в характере их влияния на ткань-мишень (эндометрий) или в непротиводействии ему.

Как отмечалось, избыточным эффектом эстрогенов обычно объясняется и то увеличение риска развития рака эндометрия, которое наблюдается у женщин, страдающих ожирением. Помимо явной или неявной роли при этом внегонадного образования эстрогенов в жировой или мышечной ткани обращает на себя внимание и тот факт, что значение ожирения как фактора риска возникновения рака эндометрия в репродуктивном возрасте существенно выше — в отличие от рака молочной железы, чем в менопаузе (Henderson et al., 1988), и это еще одно гормонально обусловленное и важное различие между двумя заболеваниями. Сами клинические проявления ожирения, как известно, тоже варьируют, и верхний тип жиротложения с присущей ему инсулинорезистент-

Проявления различий в степени эстрогенозависимости рака тела матки и рака молочной железы и соответствующих нормальных тканей (Бохман, 1989; Берштейн, 1995а; Adami et al., 1995; Miller, 1996; Семнглазов, 1998)

Опухоль (или нормальная ткань)	Реакция на эстрогензаместительную терапию в менопаузе	Частота эстрогендефицитных переломов шейки бедра в анамнезе	Митотический индекс	Влияние тамоксифена	Тканевая концентрация эстрогенов (абсолютные значения)
Рак тела матки (эндометрий)	Выше	Ниже	Выше в фолликулярную фазу цикла	Как правило, эстрогенный эффект	Выше
Рак молочной железы (маммарный эпителий)	Ниже	Выше	Выше в лютеиновую фазу цикла	Антиэстрогенный эффект	Ниже

Таблица 20 (продолжение)

Опухоль (или нормальная ткань)	Профилактический эффект приема пероральных стероидных контрацептивов	Применение прогестина в терапии	Применение ингибиторов ароматазы в терапии	Влияние курения на заболеваемость («антиэстрогенный» эффект)
Рак тела матки (эндометрий)	Выражен	Первая линия	Пока практически не используются (малоэффективны?!)	Выражено
Рак молочной железы (маммарный эпителий)	Не выражен	Вторая-третья линия	Распространено и эффективно	Не выражено

ностью и иными ассоциированными эндокринно-обменными нарушениями встречается у женщин, предрасположенных к развитию рака тела матки, чаще, чем у тех, у кого впоследствии выявляется рак молочной железы (Дильман, 1983; Бохман, 1989; Austin et al., 1993; Берштейн, 1997).

Одной из лабораторных характеристик инсулинорезистентности и ее патогенетических составляющих является гиперинсулинемия, что находит подтверждение в выраженности последней у больных раком эндометрия (Nagamani et al., 1988; Гамаюнова и др., 1997). Определенные особенности имеются у данной группы больных и в состоянии системы ИПФР: при том что абсолютный избыток ИПФР-I в ткани малигнизированного эндометрия нередко не обнаруживается, его относительное преобладание может быть связано с недостаточностью ИПФР-связывающих белков (ИПФР-СБ), причем не ИПФР-СБ-3, что свойственно раку молочной же-

лезы и некоторым другим процессам, а ИПФР-СБ-6 и, главное, ИПФР-СБ-1. Синтез последнего в эндометрии угнетается инсулином и стимулируется прогестинами (Rutanen et al., 1994; см. также гл. 2, 3), что объясняет многое из сказанного выше.

Наряду с «эстрогенным фактором» инсулинорезистентности и сопутствующим ей расстройством ныне чаще отводится роль в создании условий для развития рака тела матки, чем когда-то достаточно регулярно упоминавшимся в этом качестве нарушениям гипоталамо-гипофизарной системы. Утверждать, что это оправдано имеющимися наблюдениями, трудно, тем более что ряд характерных эндокринных стигмат (например, некоторые симптомы гиперкортицизма) могут иметь и центральное происхождение. В то же время причина усиленной продукции надпочечниковых андрогенов, в частности андростендиона, важность которых как факторов риска в отношении возникновения рака эндометрия доказывается и в исследованиях типа «случай—контроль» (case—control), и в проспективных исследованиях (Potischman et al., 1996), пока окончательно не установлена. Существенно, однако, иметь в виду, что, являясь предшественниками эстрогенов, андрогены (в случае их избыточной продукции) могут быть одним из факторов, обеспечивающих усиленную эстрогенную стимуляцию эндометрия. Ориентироваться на содержание эстрогенов в крови при этом не совсем верно, так как, во-первых, не удастся установить корреляцию между эстрогенемией и отдельными клинико-морфологическими особенностями рака тела матки, включая величину индекса пролиферации (Чернобровкина, 1999), а, во-вторых, признание существования различных патогенетических вариантов рака эндометрия, по определению, «допускает» различия и в уровне постменопаузальной эстрогенемии, и в степени влияния эстрогенов на эндометрий.

Необходимость или возможность подразделения данного заболевания на отдельные типы (обозначавшиеся тогда, а некоторыми исследователями еще и до сих пор как «эстрогензависимый» и «эстрогеннезависимый») стала понятна уже к концу 50-х гг., но прогресс в этом вопросе был достигнут позднее преимущественно благодаря исследованиям онкоэндокринологов и онкогинекологов петербургской школы (Берштейн, 1967; Бохман, 1972, 1989; Дильман, 1983). Помня, что основное, что нас интересует в настоящей работе, — это механизмы патогенеза, отметим также, что наряду с особенностями используемой ныне терминологии (например, гормонозависимый, или патогенетический вариант I по Я. В. Бохману, обозначают как «обычный», а гормоннезависимый — как «специальный», — Tritz et al., 1997) важным моментом является вовлечение отличающихся между собой молекулярно-генетических процессов и элементов в формирование различных типов рака тела матки. Так, гормонозависимому типу свойственна, с одной стороны, значительно более редкая инактивация генов-супрессо-

ров, а с другой — более частая активация онкогенов семейства Ras (Tritz et al., 1997). Учитывая то значение, которое придается качественным изменениям в продукции эстрогенов, включая образование катехолэстрогенов (см. гл. 2, 3), то, что источником последних могут быть процессы локального/внутриклеточного метаболизма (Liehr, 1994; Liehr et al., 1995), а также то, что обнаружена корреляция между содержанием эстрогенов в ткани рака тела матки и повреждением ДНК в нормальном и малигнизированном эндометрии (Берштейн и др., 1996; Чернобровкина, 1999), нельзя исключить, что гормонозависимый и гормоннезависимый варианты рака тела матки, по сути, отражают существование промоторного и генотоксического типов гормонального канцерогенеза (см. гл. 2) и являются клиническими эквивалентами последних.

В пользу этого свидетельствует, в частности, тот факт, что у курильщиц рак эндометрия обнаруживается реже, но является клинически более агрессивным и менее гормонозависимым (Берштейн, 1995а). Среди других, помимо курения, экзогенных факторов, оказывающих наиболее заметное (причем прямо противоположное) воздействие на риск возникновения рака тела матки, необходимо назвать ЭЗТ в менопаузе. Как отмечалось ранее, сведения и мнения о том, как долго после прекращения ЭЗТ сохраняется канцерогенное действие эстрогенов, не всегда совпадают. Те, кто отстаивают точку зрения, что подобное «последствие» весьма длительно, не отрицают наличия у эстрогенов не только промоторных, но и иницирующих свойств. Сторонники противоположного взгляда уверены в большей «доброкачественности» опухолей эндометрия, развивающихся под влиянием эстрогенов, и подтверждают это данными о более выраженной реакции таких новообразований на гормонотерапию и их более высокой гормоночувствительности (см. гл. 2 и 5).

Следует подчеркнуть, что рецепторы прогестерона в ткани рака тела матки нередко обнаруживаются в более высокой концентрации и более значимы, чем рецепторы эстрогенов (Kaupilla, 1989). Еще одна, отмечавшаяся выше особенность опухолей эндометрия состоит в отсутствии в них тех реципрокных взаимоотношений между рецепторами стероидов и ЭФР, которые свойственны раку молочной железы (Кушлинский, Герштейн, 1996; Reynolds et al., 1998). Уже говорилось также, что тамоксифен (несмотря на то, что на «короткой дистанции» по реакции на него рецепторного аппарата опухоли можно судить о гормонозависимости рака тела матки, — Цырлина и др., 1989) повышает опасность возникновения рака эндометрия у длительно принимающих препарат больных раком молочной железы; вероятность и промоторного и генотоксического варианта гормонального канцерогенеза обсуждается при этом достаточно серьезно (Assikis et al., 1996; гл. 2, 5). Существенно, что в то время как канцерогенный эффект тамоксифена у женщин с избыточной массой, по некоторым данным (Bernstein et al., 1999), возрастает, ана-

логичное влияние ЭЗТ — причем не только на эндометрий, но и на эпителий молочных желез (см. гл. 5) — чаще более выражено при нормальной массе тела, что заслуживает дальнейшего анализа. Важный момент, внешне сближающий особенности патогенеза рака тела матки и рака яичников, заключается в том, что длительный прием контрацептивов уменьшает риск развития и того и другого заболевания, хотя принято полагать, что «гонадотропный фактор» более важен лишь для второго из них (Vessey, 1987; см. также ниже).

7.3. Рак яичников

Эпителиальные опухоли яичников — сложный раздел клинической онкологии и онкоэндокринологии. Гипотеза т. н. непрерывной (incessant) овуляции, предложенная в начале 70-х гг., отводит основную роль в патогенезе заболевания усиленному делению клеток, которые располагаются внутри развивающегося фолликула или на поверхности яичника. Гормональная стимуляция, в первую очередь гонадотропная (как предполагается), выполняет дополнительную, но важную функцию, способствуя на фоне усиленного клеточного деления накоплению повреждений ДНК (см.: Henderson et al., 1997), а по некоторым наблюдениям, — и неоангиогенезу. Поскольку уровень гонадотропинов с возрастом повышается начиная уже с 29—30 лет (гл. 3), то оказывается, что чем больше число овуляций в течение жизни, тем выше вероятность возникновения злокачественных опухолей яичника. В то же время факторами антириска, препятствующими развитию данного заболевания, являются большое число родов и прием контрацептивов (Бохман, 1989; Henderson et al., 1997). В последнем случае, следовательно, может иметь значение и антигонадотропный эффект этих препаратов, и меньшее число клеточных делений из-за ановуляторной природы менструальных циклов у женщин, принимающих контрацептивы.

В менопаузе скорость прироста заболеваемости эпителиальным раком яичников снижается (рис. 9), что подтверждает вышесказанное в отношении роли овуляции, а также свидетельствует о недостаточности избыточной гонадотропной стимуляции и, возможно, косвенно указывает на значение эстрогенов. Последнему есть и другие подтверждения, поскольку, помимо чисто экспериментальных наблюдений, продуцирующимся локально (в фолликуле) эстрогенам ныне уделяется внимание и как возможным медиаторам пробластомагенного влияния гонадотропинов (Risch, 1998; гл. 2). Как следствие, это не исключает внутритканевых метаболических реакций эстрогенов с образованием катехолэстрогенов и с увеличением благодаря этому роли генотоксического компонента в овариальном гормональном канцерогенезе. Остается неясным, связаны ли как-либо с увеличением числа овуляторных циклов особенности экспрес-

сии/инактивации гена-супрессора p53 (о чем имелись предварительные сообщения) и гормональной рецепции в развивающихся впоследствии новообразованиях яичников; в то же время нет полной определенности в том, рецепция каких стероидов наиболее важна в патогенетическом и клиническом отношении. Поскольку нарушения в продукции и эффекте андрогенов в настоящее время также предлагается считать фактором риска развития эпителиальных опухолей яичников (Risch, 1998), следует обращать внимание не только на рецепторы эстрогенов и прогестерона, но и на рецепторы андрогенов (Rao, Slotman, 1991). Рецепторы ЭФР обнаруживаются, по разным данным, в 30—75 % всех новообразований яичника, но их особое значение в патогенезе этих опухолей — равно как и рецепторов ИПФР — пока ничем не доказывается. Заслуживает упоминания также тот факт, что, несмотря на возрастное увеличение продукции гонадотропинов, их концентрация в крови у больных раком яичников и даже за несколько лет до его выявления (Helzlsouer et al., 1995) не увеличена, а патогенетическое значение ингибина (гормонального пептида яичников, обладающего антигонадотропным действием), скорее всего, ограничивается лишь гранулезоклеточными, а не эпителиальными опухолями (Blakaer, 1997). В то же время, как полагают, и гонадотропины, и эстрогены могут стимулировать реакции воспаления, которые сопровождаются выбросом обладающих мутагенными свойствами продуктов свободнорадикальных реакций, что рекомендуется принимать во внимание при оценке роли гормонов в патогенезе злокачественных опухолей яичников (Ness, Cottreau, 1999).

7.4. Рак предстательной железы

Это новообразование представляет собой наиболее часто выявляемую и притом демонстрирующую тенденцию к еще более широкому распространению в популяции гормонозависимую (в традиционном смысле этого слова) опухоль у мужчин. Среди эпидемиологических факторов риска рака простаты нередко упоминаются этническая принадлежность (у афро-американцев заболевание является чаще, чем у европеоидов, и гораздо чаще, чем у японцев или жителей некоторых других азиатских стран), роль семейного анамнеза (обнаружение того же заболевания у кровных родственников), увеличенное потребление пищевого жира и возраст — прежде всего в том смысле, что пик заболеваемости сдвинут «вправо», — по некоторым данным, у 50—70 % мужчин в возрасте 80 лет могут быть обнаружены гистологические признаки карциномы предстательной железы (Pienta, Esper, 1993).

Тот факт, что пищевой жир, вероятно, играет существенную роль в патогенезе заболевания (см. также гл. 5), следует сопоставить с данными о повышенном риске развития рака простаты у мужчин

с разнообразными признаками макросомии (от рождения с крупной массой до высокого роста и большой массы тела, — Берштейн, 1997; Andersson et al., 1997; гл. 3). Другая сторона этой проблемы — комплекс факторов, ассоциированных с инсулинорезистентностью, верхним типом ожирения, усиленной продукцией ИПФР-I, значимость чего подтверждается и в проспективных наблюдениях (Bittoughs et al., 1999). Недавно полученные и уже упоминавшиеся нами данные о способности простатспецифического антигена (ПСА) как одной из сериновых протеаз подвергать гидролизу ИПФР-связывающий белок-3 и потенцировать тем самым клеточные эффекты ИПФР-I (Cohen et al., 1994; Зезеров, Северин, 1999) дополняют эти сведения еще одним важным элементом. При анализе вовлечения в этиопатогенез рака предстательной железы других факторов роста особо подчеркивается их участие в обеспечении взаимодействия эпителиальных и стромальных клеток (Steiner, 1995), что, кстати, имеет не меньшее значение и для особенностей возникновения некоторых других гормонозависимых опухолей, в частности рака эндометрия и рака молочной железы. Хотя степень участия в канцерогенезе предстательной железы пептидных гормонов гипофиза обычно обсуждается редко и трудно назвать работу, в которой бы этот вопрос изучался в проспективном плане, в «case—control»-исследовании, выполненном ранее в нашей лаборатории, у больных раком было обнаружено повышение концентрации гормона роста и ФСГ в крови (табл. 21), что также сочеталось с признаками гиперактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы по результатам теста с дексаметазоном (Гамаюнова, 1987).

Наибольший интерес, однако, в отношении рака предстательной железы, как правило, вызывают те закономерности, которые могут быть «выведены» из анализа содержания стероидных гормонов, осо-

Таблица 21

Уровень некоторых гормонов в крови больных раком (РПЖ) и аденомой (АПЖ) предстательной железы в сравнении с данными у здоровых мужчин (по: Гамаюнова, 1987)

Параметр	Здоровые мужчины молодого возраста (22.1±0.5)	Здоровые мужчины пожилого возраста (62.1±1.1)	Больные АПЖ (69.9±0.6)	Больные РПЖ (69.2±1.3)
Пролактин (мк ед/мл)	173±18	266±34	304±36	331±28
Гормон роста (нг/мл)	1.70±0.19	1.10±0.19	1.60±0.23	2.50±0.30*
ЛГ (м ед/мл)	6.0±0.7	10.3±1.3	10.5±1.1	10.4±1.0
ФСГ (м ед/мл)	4.6±0.5	9.2±1.4	9.2±1.5	16.9±3.0*
Эстрадиол (пг/мл)	19.5±2.0	22.9±2.8	42.3±3.6	43.6±5.2*
Тестостерон (нг/мл)	7.0±0.3	5.2±0.5	2.3±0.2	2.8±0.3*

Примечание. Звездочкой (*) отмечены случаи, в которых отличие от данных у здоровых мужчин пожилого возраста достоверно ($p < 0.05$); ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; в скобках — возраст обследуемых (годы).

бенностей их метаболизма и эффектов. В этом, очевидно, сочетаются и истинное положение дел, и определенная дань традиции, берущая начало с очень успешных работ Чарльза Хаггинса (см. гл. 1). Именно на основании результатов этих работ (эффективное применение орхэктомии и эстрогенов для лечения заболевания) ведущая роль в патогенезе данного новообразования изначально отводилась андрогенам, и в частности тестостерону. В значительной степени в этом направлении побуждал думать тот факт, что подкожное введение тестостерона с высокой частотой индуцирует рак предстательной железы у крыс линии Noble, или Nb (Henderson et al., 1997). Ряд наблюдений такое заключение, однако, не подтверждал. Среди них следует отметить не только определенное снижение концентрации тестостерона в крови мужчин с возрастом (что еще, по сути, не является «антифактором»: например, тестостерон мог подействовать на более раннем этапе онтогенеза), но и то, что у молодых японцев — этнической популяции с низким риском развития рака предстательной железы — уровень тестостерона плазмы не отличается от такового у европеоидов и афро-американцев (см.: Ross et al., 1998). Был сделан вывод о том, что метаболизм андрогенов (и в циркуляторном русле, и особенно внутритканевой — непосредственно в самой предстательной железе) в указанном отношении более значим. В действительности обнаружилось, что активность фермента, катализирующего превращение тестостерона в дигидротестостерон в ткани простаты (5 α -редуктазы II типа), может различаться в нормальной и опухолевой ткани.

Эти данные, как и сведения об отличии в тканевой концентрации самого дигидротестостерона, подтверждаются тем не менее далеко не всегда, и дальнейшие исследования были ориентированы на поиск преобладающих изоформ указанного фермента, мутаций или особенностей аллельного полиморфизма его гена и т. д. Одно из важных и близких к клинике наблюдений, сделанных при этом, состоит в том, что у уже упоминавшейся группы молодых японцев уровень в крови андростендиол-глюкуронида — надежного показателя активности 5 α -редуктазы II типа *in vivo* — был все же на 23—25 % ниже, чем у представителей других этнических групп; в то же время величина этого параметра позитивно коррелировала с частотой выявления мутации в гене 5 α -редуктазы, проявляющейся заменой валина на лейцин в кодоне 89 и, возможно, имеющей отношение к различиям в частоте рака предстательной железы в сравниваемых популяциях (Ross et al., 1998).

Несмотря на несомненный прогресс в анализе проблемы, а также принимая во внимание существование данных, связывающих эффект дигидротестостерона с индукцией синтеза ИПФР-I, ПСА и некоторых других факторов, а регуляцию экспрессии гена 5 α -редуктазы — с функционированием/инактивацией гена p53 (Зезеров, Северин, 1998), вопрос о «достаточности» андрогенов для процесса гормонального канцерогенеза в предстательной железе остается откры-

тым. Следует отметить, что на протяжении ряда лет отстаивается «гипотеза двойного гормонального эффекта» (dual hormone hypothesis) (Bosland, 1993; Ho, Roy, 1994), в соответствии с которой андрогены действуют «в паре» с эстрогенами, причем, более того, первым приписывается роль промоторов, а вторым — инициаторов канцерогенеза. Согласно некоторым (но не всем) проспективным наблюдениям, чем выше уровень в крови андростендиона — предшественника эстрогенов (способного к превращению в последние, в том числе и в самой ткани простаты), тем больше риск развития рака предстательной железы (Barrett-Connor et al., 1990). Выявлению подобной связи и с концентрацией андростендиона, и с содержанием эстрадиола в крови может препятствовать фактор курения (Dorgan et al., 1998). Тем не менее независимо от последнего при исследовании типа «case—control» у больных с карциномой простаты уровень эстрогемии и соответственно величина соотношения эстрадиол/тестостерон оказались более высокими, чем у здоровых пожилых мужчин (Гамаюнова, 1987; табл. 21). Наиболее важным в данном отношении представляется то обстоятельство, что только сочетанное воздействие тестостерона и эстрадиола приводит к повреждению/однопочечным разрывам ДНК и образованию аддуктов последней с гормонами в ткани простаты (Bosland, 1993; Ho, Roy, 1994). Соответственно это позволяет как отдавать должное значимости генотоксического (а не только промоторного) варианта гормонального канцерогенеза в предстательной железе, так и не сбрасывать со счетов роль эстрогенного компонента в этом процессе.

Следует отметить, что ткань простаты богата и эстрогенными рецепторами, хотя, по мнению некоторых исследователей, их комплекс с эстрогенами лишь выполняет роль посредника — модификатора внутриклеточной концентрации рецепторов андрогенов. Последние, как и рецепторы эстрогенов, являются транскрипционными факторами, которые активируются после связывания с ними лиганда, в частности дигидротестостерона. Прямая оценка концентрации рецепторов андрогенов в нормальной и опухолевой ткани предстательной железы не привела к получению каких-либо данных, значимых в патогенетическом отношении. Более перспективными в этом смысле представляются сведения об особенностях аллельного полиморфизма гена андрогенных рецепторов (Ross et al., 1998; Ruijter et al., 1999; разд. 4.2), и не исключено, что они смогут оказаться полезными и при разработке мер профилактики рака предстательной железы.

7.5. Рак толстой кишки

Достаточно подробная работа, опубликованная нами ранее (Берштейн, 1995б), является дополнительным основанием для того, чтобы ограничиться здесь лишь кратким анализом вопроса. В на-

стоящее время полагают, что возникновение рака толстой кишки, причем не только наследственного, но и спорадического, тесно связано со значительным числом последовательно возникающих мутаций в онкогенах, генах-супрессорах и генах репарации ДНК (Potter, 1999). Среди наиболее важных факторов риска упоминаются потребление мяса и алкоголя, курение, наличие заболевания среди кровных родственников, недостаточная физическая активность, в то время как под влиянием избыточного потребления овощей, приема нестероидных противовоспалительных препаратов и применения ЭЗТ в менопаузе (см. ниже) этот риск снижается. Прежние представления о значении жира в пище сейчас как будто не подтверждаются (Willett, Trichopoulos, 1996). Вне зависимости от этого приводится много сведений о роли избыточной массы тела, родов крупным плодом в анамнезе, верхнего типа жировоголожения, нарушенной толерантности к углеводам, явного сахарного диабета и гиперинсулинемии/инсулинорезистентности как факторов предрасположенности к развитию рака толстой кишки (Дильман, 1983; Берштейн, 1988, 19956; Schoen et al., 1999), что свидетельствует об уже отмечавшейся выше (см. гл. 3) общности некоторых элементов патогенеза значительного числа гормонозависимых опухолей. Эта общность проявляется и в том, что при обнаружении первично-множественных новообразований толстой кишки их синхронной или метахронной «парой», как правило, являются злокачественные опухоли яичника, молочной железы или эндометрия. Анализ этого вопроса было посвящено специальное исследование (Рыбин, 1995).

Подход с обычной «стероидной меркой» к раку ободочной и прямой кишки, несмотря на делавшиеся в этом отношении попытки, оказался неэффективным. Не получено четких данных о роли эстрогенов (хотя их интестинальный метаболизм, как представлялось ранее, может быть не безразличен для патогенеза данного заболевания); в большинстве работ не выявлено какой-либо связи с содержанием стероидных рецепторов — прежде всего рецепторов эстрогенов и прогестерона — в нормальной и опухолевой ткани (в последнее время, правда, обнаружена селективная утрата ЭР- β при злокачественной трансформации эпителия толстой кишки, — Foley et al., 2000); в менопаузе не отмечается свойственное раку эндометрия и молочной железы замедление в скорости прироста заболеваемости раком толстой кишки (рис. 10); более того (как отмечалось выше), применение ЭЗТ в постменопаузальный период приводит к снижению риска возникновения этого заболевания. В некоторых исследованиях аналогичный эффект отмечался и при длительном применении пероральных стероидных контрацептивов, на основании чего делается вывод, что подобное «защитное» действие эстрогенсодержащих препаратов обусловлено их влиянием на метаболизм желчных кислот — соединений, обладающих промоторным, а возможно, и иницирующим влиянием на

колоректальный эпителий (Fernandez et al., 1996). Желчные кислоты и некоторые дистантно и локально действующие ростовые факторы, как считается, способствуют усилению его пролиферации, причем (что важно и отличает интестинальный эпителий, например, от эпителия молочных желез и внутренней выстилки тела матки) особенно по мере старения (Atillasoy, Holt, 1993). При этом среди ростовых факторов заметное место, что уже частично отмечалось, принадлежит ИПФР-I. Его роль как фактора риска развития рака толстой кишки доказывается, в частности, проспективными исследованиями, а также более частым выявлением колоректальных аденом у больных акромегалией (Burroughs et al., 1999).

Имеющиеся данные позволяют допустить, что еще одной важной активной (промоторной или иницирующей?) составляющей на отдельных этапах патогенеза рака толстой кишки является участие в процессе кишечной эндокринной системы и рецепторов ее некоторых гормонов (Берштейн и др., 1993; Берштейн, 1995б). О роли гастрина и гипергастринемии уже шла речь в разд. 2.3 (Халтурин и др., 1997; табл. 6), хотя исследований для оценки проспективного значения этого фактора как маркера риска возникновения заболевания пока проведено не было. Показано, что для достижения полной биологической активности молекула гастрина подвергается посттрансляционным превращениям (процессингу) и что его «незрелые» (unprocessed) варианты могут выполнять роль аутокринных ростовых факторов, повышающих риск развития колоректального рака (Dickinson, 1995). Аналогичную роль могут играть т.н. гастринвысвобождающие факторы, или бомбезинподобные пептиды. Менее понятно значение в этом отношении других кишечных гормонов типа вазоактивного интестинального пептида (ВИП) и глюкагона, хотя их использование, как и гастрин, *in vitro* было полезным для оценки гормоночувствительности опухолей толстой кишки на основании данных аденилатциклазного теста (Берштейн и др., 1993; Халтурин и др., 1997).

Суммируя сказанное, можно прийти к вполне очевидному выводу о том, что патогенетическое сходство и различие гормонозависимых новообразований между собой, равно как и особенности отдельных вариантов гормонального канцерогенеза (см. гл. 2), предполагают разнообразие подходов, которые могут быть использованы в целях предупреждения развития этих опухолей.

Глава 8. ПРОФИЛАКТИКА ГОРМОНАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Относительно недавно, в начале 60-х гг., было написано: «Того, что нам известно о возникновении гормонозависимых опухолей у человека, еще крайне недостаточно, чтобы вмешиваться в процесс их возникновения на возможно обратимых стадиях» (Дезев и др., 1962). От того ли, что более понятными стали казаться механизмы развития этих новообразований, от появления ли новых средств воздействия, или от того, что исследователи стали более смелыми (а скорее, на основании совокупности всех этих и некоторых других факторов), можно отметить определенные сдвиги в формировании превентивного направления в онкоэндокринологии. Понятно, что, хотя по сравнению с масштабами проблемы в целом о серьезных успехах говорить пока еще преждевременно, некоторые полученные результаты дают надежду на постепенный прогресс в данном вопросе.

8.1. Принципы и апробированные экспериментальные подходы

Предупреждение развития патологии в широком смысле этого слова рассматривается как «четкий и определенный путь контроля заболеваемости, равно хороший как для отдельного индивидуума, так и для нации в целом». Такая постановка вопроса применительно к онкологическим заболеваниям привела к оправданным рекомендациям в отношении соблюдения «правильного стиля жизни» (Weisburger, 1998): не пользоваться табаком в любом его виде, ограничивать потребление насыщенных жиров, включать в рацион рыбу как источник ω -3-полиненасыщенных жирных кислот, избегать избыточной массы тела, потреблять больше пищевых волокон, овощей и фруктов, а также снятого молока как основного источника кальция, прибегать к очень умеренному потреблению алкогольных напитков, выпивать ежедневно до 1—1.5 л жидкости, включая содержащий антиоксиданты чай, регулярно и в умеренном объеме выполнять физические упражнения и т.д. Общий характер этих несомненно важных рекомендаций не пре-

пятствует, но и не всегда способствует профилактике именно гормонозависимых опухолей, которые имеют известную специфику. Поэтому наряду с рекомендациями, приемлемыми «для популяции в целом», речь должна идти о рекомендациях или воздействиях, учитывающих и последнее обстоятельство. Это тем более существенно, поскольку, как полагают, одна из причин невозможности эффективно воздействовать на репродуктивные факторы риска некоторых опухолей состоит в том, что эти факторы (например, поздние первые роды или малое число родов) нередко управляются в первую очередь социальными и экономическими, а не только биологическими «рычагами» (Willett, Trichopoulos, 1996). Помимо специфики патогенеза и проявлений гормонозависимых опухолей для их эффективной профилактики (как, впрочем, и для многих иных новообразований) важным моментом является признание существования т. н. групп риска, или, точнее, индивидуумов с более объемным, чем в популяции в целом, набором факторов риска. Подобная констатация, несмотря на всю ее, казалось бы, банальность, важна и с экономической и с медицинской точки зрения, поскольку она определяет и круг людей, подлежащих воздействию, и способы (маркеры) для выбора этого «круга». В этом смысле возраст (и связанные с ним изменения, которые определяют общий фон гормонально-метаболической предрасположенности к развитию злокачественных опухолей, — см. гл. 3), как показывает практика, к сожалению, сам по себе не может всегда служить надежной «точкой отсчета», тем более что в индивидуальном плане некоторые проластомогенные сдвиги эндокринно-обменного характера возникают на значительно более раннем этапе (иногда даже перинатально, — Берштейн, 1973, 1988; Michels et al., 1996), чем проявляются первые признаки старения.

Существует несколько подходов или принципов, на которых базируются попытки превентивного вмешательства в возникновение гормонозависимых опухолей. Некоторые из них берут свое начало от основ гормонотерапии рака, заложенных Хаггинсом и частично Лакассаном («удаление гормона-стимулятора» и «гормональная блокада», в том числе посредством «антигормона», — Lacassagne, 1932; Huggins, 1965), другие — от ряда иногда дискуссионных («отложить», «перенести на более поздний период») постулатов геронтологии, третьи — базируются на данных современной онкоэпидемиологии. В соответствии с последними, как уже отмечалось, наблюдается значительная варибельность в онкологической заболеваемости от страны к стране и от одной этнической популяции к другой. В связи с этим предлагается считать «базисной» величиной наименьшую зарегистрированную заболеваемость тем или иным видом рака и на достижение такой величины ориентировать основные профилактические воздействия. Предполагается также, что общая онкологическая заболеваемость в мире может быть снижена на одну треть даже на основе современного понима-

ния проблемы, однако в отношении снижения «без дополнительных усилий» распространенности гормонозависимых опухолей имеющиеся возможности кажутся далеко не столь радужными (Willett, Trichopoulos, 1996).

Среди решений этой проблемы могут быть доступные и даже в определенном смысле эффективные, но варьирующие по степени оправданности их применения. Например, если можно согласиться с необходимостью ранней тиреоидэктомии у людей, предрасположенных к развитию семейной формы медуллярной карциномы щитовидной железы — носителей мутации гена RET (Lairmore, Wells, 1997), и значительно дольше спорить о пользе профилактической билатеральной овариэктомии у носительниц генов BRCA1 и BRCA2 (Schrag et al., 1997), то применение того же хирургического вмешательства в широком плане — несмотря на наличие четких данных о том, что при выполнении этой процедуры, особенно в возрасте до 35—40 лет, риск развития рака молочной железы снижается в 1.5—2 раза (Feinleib, 1968), несомненно не может быть рекомендовано по самым различным соображениям (см. также разд. 8.3). На этом основании такой метод нельзя рассматривать как способ профилактики, оправданный с клинической точки зрения, в то время как другие подходы к решению той же проблемы практически не изучались или недостаточно изучались в условиях клиники и опробованы преимущественно в эксперименте.

Иногда медленное продвижение превентивного метода к клинической практике преимущественно связано с психологическими и социальными причинами. Примером является ограниченная по калориям диета (caloric restriction), которая зарекомендовала себя — в том числе и на приматах — как эффективный способ продления жизни и уменьшения частоты гормонозависимых опухолей (Weindruch, Sohal, 1997). Данный метод действительно трудно «насаждать» насильственно, но интересен прежде всего ответ на вопрос, каков механизм его позитивного влияния. Как и само это влияние, механизм противоопухолевого действия редуцированной диеты, очевидно, многопрофилен (Weindruch, Sohal, 1997). Он включает в себя важный гормональный компонент, который, в частности, сводится к уменьшению содержания жира в теле, ослаблению инсулинорезистентности и т. д. (Lane et al., 1997). Опираясь на авторитетное мнение В. М. Дильмана (1987, 1994), следует признать, что эти изменения принадлежат к числу ключевых в программе «антиканкрофилии», т. е. в предупреждении или замедлении развития комплекса гормонально-метаболических условий, благоприятствующих развитию злокачественных новообразований (см. гл. 3). Подобные изменения составляют основу метаболического компонента воздействия на упомянутый эндокринно-обменный комплекс и сводятся в значительной степени к восстановлению способности тканей к усвоению глюкозы. Другой, центральный,

компонент программы противодействия возрастным гормонально-метаболическим сдвигам — это попытка восстановления ритмического функционирования основных гомеостатических систем эндокринной регуляции, в том числе репродуктивной. В дополнение к редуцированной диете список препаратов, который был рекомендован с означенной целью, не столь велик и включает антидиабетические бигуаниды, препараты эпифиза, пиколинат хрома, никотиновую кислоту, леводопу и некоторые другие (Дильман, 1987, 1994). В эксперименте часть из перечисленных препаратов обладает превентивным противоопухолевым действием, хотя чаще обнаруживается их способность модифицировать эффект известных канцерогенных агентов (Анисимов, 1997). Клинические испытания по профилактике развития новообразований на основе применения этих средств не проводились, хотя некоторые из них рекомендуются к использованию и уже были использованы в системе мероприятий, получивших название метаболической реабилитации (Дильман, 1983; Дильман, Берштейн, 1986).

Как правило, такого рода воздействия представляется оправданным сочетать с определенными изменениями в диете, хотя последние несомненно имеют и самостоятельное значение. В частности, упоминавшееся ограничение насыщенных жиров в пище оказывает влияние не только на массу и состав тела, но и приводит к снижению концентрации эстрадиола в крови пре- и постменопаузальных женщин. Следует, однако, иметь в виду, что наибольшего успеха в этом отношении можно добиться, доведя долю жира в калорийном эквиваленте до 10—12 %, что опять-таки сопряжено с определенными трудностями психологического характера (Берштейн, 1997; Wu et al., 1999). Наряду с долей жиров важность представляет и значительное число иных особенностей и компонентов питания. Апробированные в экспериментальных условиях и базирующиеся на эпидемиологических экстраполяциях подходы к профилактике возникновения гормонозависимых опухолей на основе модификации диеты нашли отражение в специальном издании, подготовленном Международным фондом по изучению рака (Food, Nutrition..., 1997). В последнее время помимо традиционного и оправданного интереса к содержащимся в пище антиоксидантам (включая витамины Е и С, селен и др.) уделяется внимание и продуктам, богатым фитоэстрогенами, в частности сое. Значение фитоэстрогенов для гормонального канцерогенеза и антиканцерогенеза уже частично обсуждалось выше (см. также: Adlercreutz, Mazur, 1997). Здесь лишь следует отметить, что увеличение потребления сои (400 мл соевого молока или дополнительно 109 мг изофлавоноидов в день) приводило через 3 мес к заметному (на 23—27 %) снижению концентрации эстрадиола в крови у небольшой группы женщин пременопаузального возраста, что, по мнению самих авторов работы, нуждается в дальнейшем изучении (Nagata et al., 1998).

Антиоксидантными свойствами обладает целый ряд соединений, не являющихся компонентами диеты. В этом отношении заслуживают упоминания, в частности, гормон эпифиза мелатонин (Reiter, 1997) и производное аминокислоты цистеина — N-ацетилцистеин (De Flora et al., 1986). Оба этих соединения помимо прочих их свойств представляют интерес и как возможные модификаторы метаболизма или эффекта эстрогенов (см. далее). Мелатонин наряду с пептидными препаратами эпифиза и тимуса причисляют к геропротекторам (Fabris et al., 1997), причем к тому их классу, который в соответствии с известной классификацией вызывает снижение смертности у долгоживущей части популяции. Именно от препаратов данной группы можно ожидать предотвращения развития ряда злокачественных опухолей, что подтверждается имеющимися экспериментальными наблюдениями (Анисимов, 1997).

Пока не имеется единой точки зрения на оправданность применения с превентивной целью в онкоэндокринологии дегидроэпиандростерона и его аналогов, хотя снижение с возрастом продукции надпочечниковых андрогенов, ассоциированные с этим изменения (см. гл. 3) и ряд данных, полученных в эксперименте (Schwartz et al., 1988), не исключают такого подхода. Дегидроэпиандростерон, как и большинство иных упоминавшихся в этом разделе соединений и препаратов, характеризуется многоцелевым эффектом. Вряд ли это следует считать недостатком, особенно когда речь идет о попытке устранения комплекса эндокринно-обменных нарушений, связанных со старением и предрасполагающих к развитию гормонозависимых опухолей. Тем не менее в условиях, когда многопрофильность не исключает развития побочных или иных нежелательных реакций, средства, характеризующиеся определенной специфичностью или заданностью действия, иногда имеют не меньше шансов на успех и нередко весьма полезны. В этом направлении ведется, например, поиск средств, избирательно восстанавливающих баланс пролиферации и апоптоза и стимулирующих дифференцировку эпителия молочных желез на относительно раннем этапе жизни (Russo, Russo, 1997). Таким же нередко является и исходный замысел при использовании «антигормональных» превентивных средств, которые уже дошли до стадии клинических испытаний, однако на практике оказывается, что и эти подходы нередко характеризуются разнообразием вызываемых эффектов.

8.2. Реалии сегодняшнего дня

Меры профилактики, которые будут кратко рассмотрены в этом разделе, могут быть условно подразделены на две группы. Первая из них, по сути дела, — это такой «образ жизни» или те средства воздействия, полезность которых вытекает из данных эпидемиологических исследований. Некоторые из них, в частности особен-

ности питания, уже так или иначе упоминались, важность других (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и одновременно ингибиторов ангиогенеза) как средств, снижающих риск развития опухолей репродуктивной системы, показана относительно недавно и выявлена в клинических наблюдениях достаточно случайно (Lever et al., 1998), о третьих (пероральных контрацептивах) уже говорилось неоднократно и достаточно подробно (Vessey, 1987; гл. 5, 7), четвертые всегда «находились рядом», но в отношении их периодически и заслуженно отмечается концентрация новой волны внимания. Среди последних важное место занимают уровень физической активности и индивидуально предпринимаемые меры по его поддержанию. Согласно одной из точек зрения, уже занятия спортом перед пубертетом и в ближайший после него период не только способны несколько задержать срок наступления менархе, но и продлить период ановуляторных менструальных циклов, ослабив тем самым митогенный эффект прогестерона на эпителий молочных желез (Henderson et al., 1997; гл. 2). В то же время в значительном числе проводившихся ранее и недавно исследований показано, что пониженная физическая активность связана с риском возникновения рака эндометрия, молочной железы, толстой кишки и с меньшей закономерностью — с развитием рака предстательной железы. Причины подобного эффекта могут быть различны и «тканеспецифичны», и среди них заслуживают упоминания влияние на эстрогенообразование, продукцию инсулина и ИПФР-I, на целый ряд тканевых проявлений инсулинорезистентности и т. д. (Берштейн, 1998а, 1998г; Woods, 1998). Пока неясно, применим ли к проблеме профилактики гормонозависимых опухолей т. н. «пороговый принцип», справедливый в отношении предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний: уже умеренного (по сравнению с сидячим образом жизни) повышения физической активности достаточно, чтобы добиться значительно-го эффекта, а ее дальнейшее повышение особой прибавки не дает (Blair et al., 1992; Blair, Brodney, 1999).

Перейдем теперь ко второй группе средств антигормональной онкопрофилактики, реально дошедших до стадии клинических испытаний. Часть из них менее известна, — возможно, в силу малой масштабности самих исследований; одно реализуется на основе идеи «блокады и последующей компенсации», предложенной Пайком (Spicer, Pike, 1994). Его конечная цель — предупреждение возникновения рака молочной железы, а промежуточная — снижение плотности ткани органа на маммограммах. К испытанию привлекаются женщины репродуктивного возраста, которым на протяжении 12—24 мес ежемесячно вводится деслорелин (агонист гонадотропин-рилизинг гормона), в результате чего блокируется овуляция и концентрация эстрадиола и прогестерона в крови снижается до менопаузального уровня. Ежедневно назначаются малые дозы эстрадиола и тестостерона (носовые ингаляции или плас-

тырь) для сохранения плотности костной ткани, оптимального содержания холестерина в сыворотке и стимуляции либидо, и, кроме того, по циклической схеме каждые 3 мес пробанды принимают прогестины в целях профилактики рака эндометрия. О каких-то результатах этого исследования пока говорить рано, но, по расчетным данным, представленным авторами идеи, при таком подходе можно снизить риск развития рака молочной железы при 5-летней продолжительности лечения на 38, а при 15-летней — на 80 %. В качестве небольшой ремарки можно отметить, что отношение к циклическому назначению прогестинов как средству предупреждения рака тела матки при приеме эстрогенов неоднозначно (Weiderpass et al., 1999), а при их назначении в постоянном режиме может «пострадать» основная идея Пайка из-за уже многократно упоминавшейся способности прогестерона усиливать пролиферативный эффект эстрогенов на маммарный эпителий.

Другое малоизвестное клиническое испытание, начатое, правда, еще в 1995 г., — применение ингибитора 5 α -редуктазы (т.е. фермента, катализирующего превращение тестостерона в дигидротестостерон) в целях предупреждения развития рака предстательной железы. Планируется (с учетом использования плацебо) вовлечь в рандомизированное исследование 18 000 мужчин в возрасте старше 55 лет. Препарат (финастерид) назначается по 5 мг/день сроком на 7 лет, оценка результатов — по данным биопсии предстательной железы (Bernstein et al., 1997). Очевидно, что в данной работе не учитывается возможная роль эстрогенного компонента в патогенезе заболевания, отмечавшаяся в гл. 7.

Наибольшее и понятное из предыдущего изложения внимание привлекают к себе испытания, в которых для профилактики возникновения рака молочной железы используются антиэстрогены, прежде всего тамоксифен. Не ставя перед собой задачу подробного их обсуждения, кратко остановимся лишь на основных и принципиальных моментах, затрагивающих не только вопросы профилактики, но и саму проблему гормонального канцерогенеза. На сегодняшний день известно, что из трех исследований такого рода, проводимых с тамоксифеном, — американо-канадского (рук. B. Fisher), британского (рук. T. Powles) и итальянского (рук. U. Veronesi) — успешным оказалось лишь первое (Fisher et al., 1998; Jordan, Morrow, 1999). В каждом из этих двойных «слепых» испытаний проводилась рандомизация пробандов на группы «тамоксифен» и «плацебо», но объемы исследования, некоторые принципы его выполнения и отбор кандидатов для включения в программу были совершенно различными. Так, британское исследование суммарно включало около 2500 женщин в возрасте 30—70 лет, основным критерием для отбора служило наличие 1—2 родственников, болевших раком молочной железы, и не запрещалось проведение ЭЗТ в менопаузе. В итальянское испытание было исходно включено свыше 5000 женщин, которые ранее подвергались гистерэктомии (а иногда и овариэктомии)

и которым также не возбранялось пользоваться ЭЗТ; более 1400 участниц отказались от приема препарата на достаточно ранних этапах, и 5-летний курс завершили лишь около 150 человек.

Американо-канадское исследование оказалось самым масштабным (суммарно свыше 13 300 человек), применение ЭЗТ считалось недопустимым нарушением протокола, возраст пробандов колебался от 35 до 70 лет. За основу отбора кандидаток для исследования в этой программе был принят метод Гэйла, опирающийся на наличие в анамнезе «главных» факторов риска рака молочной железы (Gail et al., 1989; гл. 7; табл. 22). Существенно, что упомянутое число кандидаток было отобрано из 98 000 опрошенных женщин; это соответствует тому факту, что частота распространения «нужных» факторов риска в популяции, к счастью, не столь велика (Jordan, Morrow, 1999). В результате проведенной работы выяснилось, что в группе женщин, получавших тамоксифен, риск развития и инвазивного и неинвазивного рака молочной железы снизился практически в 2 раза, причем примерно одинаково у лиц репродуктивного и менопаузального возраста. Важнейшее наблюдение (формально сходное с ситуацией, наблюдаемой при назначении тамоксифена в целях адъювантной терапии больных раком молочной железы, — Семиглазов, 1998) сводилось к тому, что тамоксифен задерживал лишь развитие новообразований, содержащих рецепторы эстрогенов, и не оказывал влияния на возникновение ЭР-опухолей. Как и можно было ожидать (см. гл. 5), у группы женщин, принимавших тамоксифен, увеличивался риск развития рака эндометрия (в среднем в 2.5 раза, а в возрасте старше 50 лет в 4 раза), а также тромбоза глубоких вен и легочных эмболов и отмечалась тенденция к ослаблению проявлений остеопороза (Fisher et al., 1998). Так как риск развития не только рака эндометрия и других перечисленных осложнений, но и инсультов, катаракты и т. д. у пожилых женщин был существенно выше, чем у женщин с сохраненным менструальным циклом, было предложено ограничить профилактическое назначение тамоксифена возрастом млад-

Таблица 22

Целесообразность назначения тамоксифена в целях профилактики рака молочной железы (РМЖ) на основе использования модели Гэйла (Jordan, Morrow, 1999)

Пробанд	Возраст (лет)	Менархе (лет)	Первые роды (лет)	Кровные родственники (РМЖ)	Атипичная гиперплазия на бюстсах	5-летний риск развития РМЖ (%)	Риск развития РМЖ в течение жизни (%)	Заключение
1	45	13	Не было	1	0	1.6	7.5	А*
2	44	11	32	2	1	7.5	53.4	Б**

* А — в назначении тамоксифена необходимости нет.

** Б — назначение тамоксифена с превентивной целью оправдано в высокой степени.

ше 50 лет (Gail et al., 1999). Это, однако, не нашло поддержки, по крайней мере в США, поскольку, как следует из данных анализируемого исследования, плюсы от приема препарата существенно превосходят его возможные минусы. На этом основании делается вывод о том, что результаты, полученные группой Б. Фишера, по сути дела, «раз и навсегда доказали реальность химиопрофилактики гормонозависимых опухолей у человека, и в этом смысле применение тамоксифена с означенной целью — своеобразная веха в истории и практике медицины» (Lippman, Brown, 1999). Ближайшие несколько лет, очевидно, позволят оценить справедливость такого заключения.

Нестандартность антиэстрогенов — к которым принадлежит тамоксифен — как группы лекарственных средств состоит в том, что, будучи действительно антиэстрогенами по влиянию на некоторые органы и ткани, для других они являются эстрогенами или эстрогеноподобными соединениями. Это очевидно как из предыдущей фразы, так и из многих других примеров, приведших, как уже говорилось в гл. 5 и 6, к целенаправленному поиску селективных модуляторов эстрогенных рецепторов (SERM). Введение подобного термина оправдано и тем, что антиэстрогены могут избирательно блокировать взаимодействие рецептора и лиганда, и тем, что в некоторых тканях они ведут себя не как антагонисты, а как агонисты эстрогенного действия, и, наконец, тем, что в настоящее время в тканях-мишенях выявлен не один рецептор эстрогенов, а два — α и β . Хотя именно в последнем вопросе — вовлечены ли и в какой степени в реализацию эффекта различных антиэстрогенов новые эстрогенные рецепторы- β — согласия пока не достигнуто (Jordan, Morrow, 1999).

Селективное влияние этих соединений на различные чувствительные к эстрогенам ткани и процессы продемонстрировано неоднократно и надежно, и это непосредственно относится и к гормональному канцерогенезу, и к его профилактике. В этом плане особое значение придается результатам изучения ралоксифена, который в отличие от тамоксифена является производным не трифенилэтилена, а бензотиофена. В отличие же от тамоксифена ралоксифен (что значительно существеннее) не является гепатоканцерогеном у грызунов и не оказывает стимулирующего влияния на эндометрий, сохраняя в то же время способность воздействовать на костную ткань и липидный обмен в эстрогеноподобной манере (Sato et al., 1996). В результате проводимого с 1994 г. многоцентрового исследования, в котором ралоксифен или плацебо назначались лицам, страдающим остеопорозом (суммарно 7705 человек), наблюдалось не только повышение плотности костной ткани, но и значимое — в 4 раза — снижение риска развития рака молочной железы, в то время как увеличения числа случаев рака тела матки обнаружено не было (Cumming et al., 1999). Естественно, что такие результаты практически вынудили приступить к организа-

ции специального кооперированного испытания (STAR), в котором планируется сравнить эффективность тамоксифена и ралоксифена как средств для профилактики рака молочной железы и привлечь с этой целью 22 000 женщин (Jordan, Morrow, 1999).

Однако особенно важным представляется тот факт, что в упомянутом исследовании (Cummings et al., 1999) ралоксифен, подобно тамоксифену, снижал риск возникновения только ЭР⁺-опухолей, не изменяя частоту появления новообразований, не содержащих эстрогенных рецепторов. Это может служить основанием для постановки нескольких вопросов, а также для предварительных выводов. В частности, в гл. 5 говорилось о том, что механизм, с помощью которого тамоксифен как соединение с остаточной эстрогенной активностью индуцирует опухоли эндометрия, возможно, вовлекает два компонента — промоторный (опосредуемый преимущественно через ЭР) и генотоксический. Означает ли это, что вышеупомянутый профилактический эффект тамоксифена в отношении развития опухолей молочной железы, напротив, основан только на его способности препятствовать передаче эстрогенного сигнала через рецепторный путь, или это не так? Связан ли данный эффект с другими свойствами тамоксифена, не зависящими от содержания рецепторов в ткани-мишени, например с вызываемым им снижением уровня ИПФР-I и эстрадиола в крови менопаузальных женщин (Lonning et al., 1995)? И наконец, не должны ли препараты, подобные тамоксифену, быть дополнены средствами, ограничивающими ДНК-повреждающее действие эстрогенов, если даже сам тамоксифен такими свойствами не обладает или может обладать ими в умеренной степени (Wei et al., 1998)? Среди материалов, которые приводятся ниже, последнему вопросу так или иначе будет уделено определенное внимание.

8.3. Возможные резервы и перспективы: роль типа гормонального канцерогенеза

В начальном разделе этой главы, посвященном достаточно полно апробированным в эксперименте превентивным мерам, не упоминались такие средства профилактики развития гормонозависимых опухолей, о большинстве из которых пока еще можно говорить преимущественно лишь в сослагательном наклонении. Разделим их условно на две группы. В первой (менее связанной или не связанной с эстрогениндуцированным канцерогенезом) заслуживают упоминания, в частности, подходы к ограничению эффекта ростовых факторов, прежде всего ЭФР (Кушлинский, Герштейн, 1996; Фильченков, 1998) и ИПФР. В отношении предупреждения возникновения рака толстой кишки определенные надежды связываются с блокаторами продукции гастрина, антагонистами его рецепто-

ров, аналогами соматостатина, ингибиторами циклооксигеназы СОХ-2 (катализатора превращения арахидоновой кислоты в простагландины) и с некоторыми другими средствами (Берштейн, 19956; Reddy, 1999). Несмотря на всю важность проблемы (см. гл. 3 и 7), сведения о препаратах, обладающих антигонадотропным эффектом (за исключением, естественно, пероральных контрацептивов), единичны. В таком качестве могут быть использованы прогестины, однако наряду с известным и полезным влиянием последних на эндометрий сохраняется вопрос о реакции на их длительный прием эпителия молочных желез. Оправдан в связи с этим поиск «селективных прогестинов» с соответствующими свойствами. К тому, что уже говорилось о важности устранения с превентивной целью проявлений инсулинорезистентности, следует добавить, что одно из новых средств, обладающих таким действием, — троглитазон — подавляет рост клеток предстательной железы (Kubota et al., 1998) и может в связи с этим рассматриваться как вероятное дополнение к упоминавшемуся выше протоколу с финастеридом. Не исключено, что определенный противораковый потенциал присущ методу индукции т. н. перекрестных защитных реакций, который сводится, в частности, к активации микросомального окисления в печени и, как следствие, к ослаблению эффекта различных ксенобиотиков (Меерсон, 1993), включая, возможно, и ксеноэстрогены. Среди средств для профилактики «ЭР-независимого» рака молочной железы упоминаются аналоги вит. D, ингибиторы биосинтеза полиаминов, различные варианты генотерапии (в частности, у носителей BRCA-генов), ингибиторы теломеразы и циклинзависимых киназ, а также ретиноиды (Lippman, Brown, 1999). В последней группе особое внимание привлекают ретинамид фенретинид и агонист X-рецепторов ретиноидов таргретин, который, что существенно, способен предупреждать развитие индуцированной тамоксифеном пролиферации эндометрия (Gottardis et al., 1996).

Тем не менее воздействия на продукцию, метаболизм и эффекты природных эстрогенов, как это видно на примере антиэстрогенов и SERM, вызывают (и, безусловно, оправданно) наибольший интерес. Несмотря на то что во влиянии фитоэстрогенов на организм можно усмотреть их способность быть и антагонистами и агонистами эстрогенов (см. гл. 2, 5), препараты на основе фитоэстрогенов могут быть полезны для стимуляции продукции половые гормоны связывающего глобулина (SHBG) и соответственно для уменьшения фракции свободного или биологически активного эстрадиола (Adlercreutz, Mazur, 1997). По нашим данным, однако, следует иметь в виду существование определенных различий между лигнанами и изофлавоноидами: накоплению в организме первых сопутствуют процессы инактивации катехолэстрогенов (см. далее), а при накоплении вторых эти процессы замедляются (Берштейн и др., 1999а). На начальном этапе развития находится

вопрос об использовании не только с лечебной, но и с профилактической целью ингибиторов эстроген-сульфатазы и представляющих особенно перспективными в этом отношении ингибиторов ароматазы (Берштейн, 1998а; Kelloff et al., 1998; Santen, 1998).

Упоминание о последних позволяет перейти к основной проблеме, возникающей «вокруг эстрогенов», — точнее, к двум ее ведущим аспектам. Назовем их соответственно количественным и качественным. Первый сводится к тому, до какого уровня целесообразно ограничивать гормональный эффект эстрогенов и снижать их концентрацию в крови в процессе онкопрофилактики, а второй связан с тем, как уже отмечалось ранее (см. гл. 2), помимо специфического гормонального влияния на ткань-мишень эстрогенам или их метаболитам присуще и ДНК-повреждающее или генотоксическое действие. Известно, что при чрезмерном ограничении эстрогенного гормонального эффекта наряду с предупреждением опухолевого роста можно ожидать нарастания частоты заболеваний, связанных с эстрогенодефицитом и оказывающих выраженное влияние на смертность человеческой популяции (сердечно-сосудистая патология, остеопороз и др.). В то же время, согласно материалам значительного числа проспективных исследований, при концентрации эстрогенов в крови даже на верхней границе (т.е. в четвертом квартиле) менопаузальной нормы (а не выше ее) достоверно повышается риск развития рака молочной железы по сравнению со значениями на уровне второго-третьего квартиля, не говоря уже о первом (Toniole et al., 1995; рис. 18). Поэтому представляется целесообразным отдавать предпочтение не сильным, а умеренным средствам воздействия (например, малым дозам ингибиторов ароматазы), способствующим снижению уровня эстрогенов до медианы его распределения в популяции и достижению тем самым оптимального значения эстрогенемии с точки зрения как онкопрофилактики (имея в виду, конечно, не только рак молочной железы, но и рак эндометрия), так и профилактики эстрогенодефицита (Берштейн, 1998г; рис. 18).

Второй, или качественный, аспект — это в значительной степени проблема регуляции метаболизма эстрогенов и ограничения генотоксического действия их дериватов. Напомним, что 2- и 4-гидроксиэстрогены различаются, в частности, тем, что если первые менее канцерогенны и генотоксичны, то вторые, наоборот, характеризуются подобными свойствами в значительной степени (Yager, Liehr, 1996; гл. 2). Существенно, однако, что 2-катехолэстрогены препятствуют инактивации 4-катехолэстрогенов, угнетая активность КОМТ и соответственно процесс метоксилирования (Коваленко и др., 1997; Zhu, Conney, 1998; рис. 8). Дополним, что метоксиэстрогены, прежде всего 2-метоксиэстрадиол, обладают противоопухолевым действием (Zhu, Conney, 1998). В то же время усиление 2-гидроксилирования эстрогенов и последующее накопление при определенных условиях 4-катехолэстрогенов под влия-

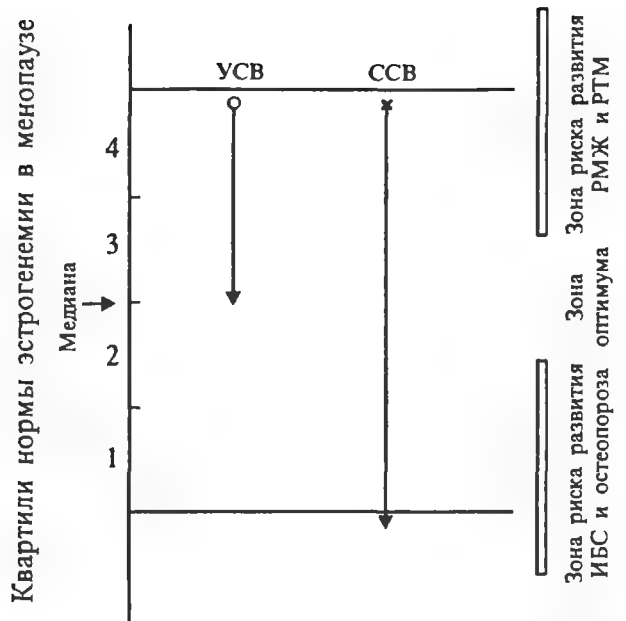


Рис. 18. Эстрогенов и риск развития онкологических и неонкологических заболеваний в менопаузе.

РМЖ — рак молочной железы, РТМ — рак тела матки, ИБС — ишемическая болезнь сердца. УСВ и ССВ — соответственно умеренные и сильные средства воздействия.

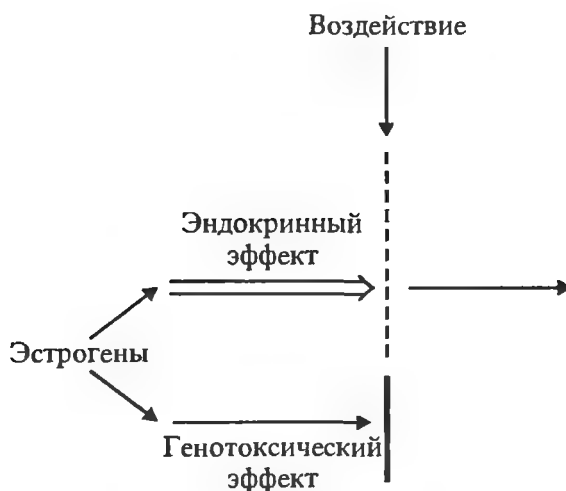


Рис. 19. Эффекты эстрогенов как объект онкопрофилактики: желательные последствия.

нием табачного дыма рассматривается как один из механизмов, способствующих переводу промоторного типа эстрогениндуцированного канцерогенеза в генотоксический (Берштейн, 1995а, 1998б). Соответственно, так же, как кажется целесообразным доведение уровня эстрогенов в крови в менопаузе до «средненормального значения», представляется оправданным использование таких средств воздействия, которые будут ослаблять (до «оптима») гормональный эффект эстрогенов и устранять ДНК-повреждающее действие их самих или их дериватов (рис. 19).

Как и каким образом это может быть достигнуто? К ограничению 2-гидроксилрования эстрогенов помимо отказа от курения может приводить использование блокатора H_2 -рецепторов гистамина циметидина, антиэстрогена тамоксифена, ингибиторов ароматазы летрозола и фадрозолола, аналогов гормона роста и бромпроизводных эстрадиола; упомянутые летрозол и фадрозол обладают способностью угнетать и активность 4-гидроксилазы эстрогенов (Galbraith, Michnovich, 1989; Lonning et al., 1995; Коваленко и др., 1997). Существует достаточно много ингибиторов КОМТ, используемых преимущественно в неврологической и психиатрической практике, однако среди необходимых в данном случае стимуляторов этого фермента — «инактиваторов» катехолэстрогенов — главным образом известен лишь глутатион (Zhu, Conney, 1998). Антиоксиданты типа аскорбата существенно ограничивают генотоксический эффект комбинации 2- и 4-гидроксиэстрогенов и окиси азота (Yoshie, Oshima, 1998), а также предотвращают образование аддуктов ДНК с диэтилстильбэстролом в эстрогениндуцированных новообразованиях почек у золотистых хомячков (Liehr et al., 1989). Теми же препаратами (включая N-ацетилцистеин) предлагается дополнять ЭЗТ в менопаузе, чтобы предупредить ее (т. е. ЭЗТ) возможное ДНК-повреждающее действие (Sharma, 1999); не исключено, что полезным в аналогичном отношении может оказаться мелатонин (Reiter, 1997). Повышение активности пероксидазы в тканях, чувствительных к эстрогенам, как предполагается, способно потенцировать генотоксическое действие последних (Васильев и др., 1999; Sharma, 1999), вследствие чего могут найти применение ингибиторы активности этого фермента, например β -нафтолфлавоны (Brauze et al., 1997). Очевидно, что во всех этих направлениях может быть проделана весьма значительная работа. Не следует сбрасывать со счетов и иные возможности для фармакологической защиты генома, даже в том случае, когда они носят не специфический, а общий характер (Середин, Дурнев, 1992; De Flora et al., 1996).

Таким образом, несмотря на отмечавшееся выше разнообразие в подходах к профилактике возникновения гормонозависимых опухолей, в целом оно может быть сведено к мерам воздействия, опосредуемым через изменение состояния организма и тканей-мишеней и базирующимся на признании существования двух основных типов гормонального канцерогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Написать эту книгу автору хотелось достаточно давно, главным образом из-за одновременно кажущейся простоты и загадочности связи гормонов с возникновением опухолей. Один из философов прошлого, утверждая, что «если вопрос сформулирован, то на него можно ответить, и, следовательно, загадок не существует» (см.: Palmlund, 1996), видимо, был прав все же только отчасти. Как можно охарактеризовать поступательное движение представлений о гормональном канцерогенезе с начала их развития? Не отбрасывая позитивного, следует сказать, что эти представления прошли от этапа описания макроэффектов гормонов (прежде всего стероидов) через признание значения эндокринного дисбаланса (нарушения гомеостатической эндокринной регуляции) к стадии анализа «микромеханизмов», основанных — как и в случае других канцерогенных агентов — на ДНК-повреждающем действии гормонов и их дериватов. Удивительно при этом, что, несмотря на явное постепенное усложнение проблемы и, главное, методологии ее изучения, определение уровня самих гормонов (особенно в проспективных исследованиях) сохраняло и сохраняет свою значимость.

В связи с ограниченным объемом издания нередко при его подготовке приходилось прибегать к вынужденной скороговорке, опираясь, по выражению Вс. Мейерхольда, на сочетание «глубинного и экстрактов». В кратком виде вышесказанное может быть представлено следующим образом. Есть все основания выделять два типа гормонального канцерогенеза (вовлечения гормонов в процесс индукции опухолей): промоторный и генотоксический. Первый из них является в определенном смысле «естественным» и реализуется в случае избыточной гормональной стимуляции на базе физиологических (нередко митогенных) эффектов гормонов. Несколько обстоятельств повышают риск перевода подобного варианта гормонального канцерогенеза в генотоксический, при котором гормоны или продукты реакций их метаболических превращений, по сути, ведут себя как истинные канцерогены. К числу таких обстоятельств следует отнести наложение усиленного гор-

монального сигнала на влияние некоторых факторов внешней среды (в частности, табачного дыма) и на особые периоды онтогенеза, способствующие формированию т. н. краевых эффектов гормонов. Существование отдельных типов гормонального канцерогенеза — один из фундаментов для возникновения различных патогенетических вариантов гормонозависимых опухолей. Не исключено, что тому же могут способствовать некоторые этнические и генетические особенности организма. Вовлечение ростовых факторов и белковых гормонов в процесс канцерогенеза может быть как самостоятельным, так и реализовываться при участии системы гормональных посредников небелковой природы.

Среди стероидов наибольшее внимание как факторам опухолевого роста уделяется эстрогенам. Их превращение в катехолаэстрогены и в последующие метаболиты в ходе свободнорадикальных реакций является, по современным представлениям, основой для реализации ДНК-повреждающих гормональных эффектов. Универсальность таких повреждений и их потенцирование одними и теми же факторами — причина сходства некоторых механизмов старения репродуктивной системы и генотоксического варианта гормонального канцерогенеза. Степень вовлечения в эти процессы рецепторов эстрогенов (учитывая их собственное разнообразие и разнообразие элементов, обеспечивающих их функционирование как транскрипционных факторов) еще подлежит изучению. Анализ роли рецепторного аппарата в ситуации, когда гормональное влияние эстрогенов ослабевает, а генотоксическое усиливается (феномен переключения/«перенацеливания» эстрогенного эффекта), представляется в этом отношении особенно важным. На основании представленных данных вполне очевидна нецелесообразность полного угнетения продукции эстрогенов и их эффектов (исключая генотоксический). Это следует рассматривать как один из базисных принципов антигормональной онкопрофилактики.

Важным объектом последней являются те изменения эндокринной системы, которые возникают достаточно рано (в частности, пренатально, после рождения и в период пубертета), а также формируются по мере старения. Среди возрастных эндокринно-обменных изменений наряду с проявлениями инсулинорезистентности как компонента синдрома канкрофилии заметное место принадлежит расширению зоны внегонадного эстрогенообразования, служащего как источником дополнительной эстрогенной стимуляции в период угасания овариальной функции, так и объектом для рациональной профилактики гормонального канцерогенеза малыми дозами ингибиторов ароматазы. Сравнение новообразований, локализующихся в разных гормонозависимых тканях, позволяет обнаруживать черты сходства и различия в их патогенезе, но не отрицает принципиальной общности основных подходов к их предупреждению.

Благодаря признанию существования различных типов гормонального канцерогенеза и возможности «выбора» того или иного его типа в зависимости от определенных условий вся эта проблема в целом переживает сейчас новое рождение.

Что же дальше? Почти библейская цитата из Шекспира, приводимая Шимкиным (Shimkin, 1977): «Joy's soul lies in doing» (т. е., иными словами, «радость — в труде»), — наверное, наилучший ответ на этот вопрос.

CONCLUSION

It was long ago when author first wished to write a book of this kind; the reason was that seeming simplicity and mystery, at the same time, of the hormones and tumors development connection. The famous philosopher of the past who said: «If the problem is formulated, it can be solved, hence, the riddles do not exist» (see: Palmlund, 1996), was, one may think, not completely right. How can one characterize the forward movement of the hormonal carcinogenesis understanding from its start? Not rejecting positive, this understanding has passed from the stage of description of hormones (primarily steroids) macro-effects, through the recognition of endocrine imbalance, or homeostatic endocrine regulation disorder significance, to the stage of «micro-mechanisms» analysis, which are based just like in case of many other carcinogenic agents, on the hormones and their derivatives damaging effects on DNA. It is surprising that inspite of growing complexity of the problem itself and the methods of its studying, the detection of the hormones concentrations in circulation keeps its importance that is well showed by the prospective trials.

Because of the limitations in space in many cases it was inevitable to be lapidary in a try to combine «the depth and the extracts», by Vs. Meierchold's words. Shortly, the ideas described above might be presented as follows.

Strong data support allocating of two types of hormonal carcinogenesis or hormonal involvement in tumors induction: these are promotional and genotoxic. The first may be considered «natural», in the certain sense, and takes place if there is an excessive hormonal stimulation based on physiological, often mitogenic, hormonal effects. Several factors increase the risk of shifting from this type of hormonal carcinogenesis type to the genotoxic type, in which hormones and their metabolic derivatives behave in a way of true carcinogens. Among these are combining of the increased hormonal signal with some of environmental factors (the tobacco smoke, for example) and the effects of special ontogenesis periods which facilitate forming of the so called hormonal «edge effects». The existence of different hormonal carcinogenesis types is a basis for development of different

pathologic variants of hormone-dependent tumors. Some ethnic and genetic peculiarities of a person may contribute as well. The growth factors and protein hormones involvement in carcinogenesis may be direct one but may be facilitated by the system of hormonal non-protein mediators as well.

Estrogens attract the greatest attention as the tumors growth factors. Their conversion to catecholestrogens and the consecutive derivatives by the free radical reactions is, according to the contemporary understanding, the basis for the hormonal deleterious effects on DNA. The universality of such lesions is the cause of similarity between some of the aging mechanisms in reproductive system and the genotoxic type of hormonal carcinogenesis. The impact of estrogens receptors involvement in these processes (keeping in mind their large variability and variability of elements providing their functioning as transcription factors) should be further investigated. The analysis of the receptors' role in conditions of decrease of hormonal estrogens effects and increase of their genotoxic effects («estrogen effect switching/overtargeting phenomenon») is of special importance here. The presented data confirm the complete inhibition of estrogens production and their effects, besides the genotoxic effect, is unreasonable, and this should be considered one of the basic principles of antihormonal cancer prevention. The early endocrine system changes, such as occur prenatally, soon after the birth, and in puberty, or form during aging should be the important aim of the latter. Among the aging changes, together with the manifestations of insulin resistance as a part of cancrophilia syndrome, the expanding of extragonadal estrogens production area plays an important role, since it is both a source of additional estrogenic stimulation in conditions of ovarian function fading and an object for the rational hormonal carcinogenesis prevention with the small dosages of aromatase inhibitors. The comparison of tumors localized in various hormone-dependent tissues finds out features of similarity and distinction in their pathogenesis, but does not neglect the basic generality of the principal approaches to their prevention.

Since the existence of different hormonal carcinogenesis types is now generally admitted and there is an opportunity «to choose» this or that type depending on the circumstances, it is apparent that the problem as a whole experiences a new birth now. In this case, what is to come then? Almost Biblical citation from Shakespeare, quoted by M. Shimkin (1977): «Joy's soul lies in doing», is maybe the best answer to this question.

ЛИТЕРАТУРА

Авдонин П. В., Ткачук В. А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. М.: Наука, 1994. 288 с.

(Александров В. А. и др.) Alexandrov V. A., Popovitch I. G., Anisimov V. N., Napalkov N. P. Influence of hormonal disturbances on transplacental and multigeneration carcinogenesis in rats // Perinatal and multigeneration carcinogenesis / Ed. by N. Napalkov etc. Lyon, 1989. P. 35—50. (IARC Sci. Publ.; N 96).

Анисимов В. Н. Бластомогенез у крыс с постоянным эструсом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1972. 25 с.

(Анисимов В. Н.) Anisimov V. N. Carcinogenesis and aging. Boca Raton, FL.: CRC Press, 1987. Vol. 1. 168 p.; Vol. 2. 146 p.

Анисимов В. Н. Канцерогенез и онтогенез: основные направления и результаты исследований // Вопр. онкол. 1997. Т. 43. С. 88—94.

Бахидзе Е. В., Максимов С. Я., Бараш Н. Ю., Берштейн Л. М., Семглазов В. Ф., Шейко Е. В., Новик В. И. Первично-множественный рак эндометрия и адъювантная гормонотерапия у больных раком молочной железы // Вопр. онкол. 1998. Т. 44. С. 170—174.

Белицкий Г. А., Добровольская М. А., Якубовская М. Г. Факторы индивидуальной чувствительности к генотоксическим канцерогенам // Мутагены и канцерогены в окружающей среде. Новые подходы к оценке риска для здоровья / Отв. ред. С. Г. Инге-Вечтомов, В. В. Худолей. СПб., 1998. С. 59—74.

Бернет Ф. М. Заключительное слово // Механизмы канцерогенеза: Пер. с англ. М.: Изд-во иностр. лит., 1961. С. 410.

Берштейн Л. М. Выделение классических эстрогенов и суммарных фенолстероидов у больных раком тела матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1967. 18 с.

Берштейн Л. М. Ретроспективные данные о весе новорожденных у онкологических больных // Вопр. онкол. 1973. Т. 19 (3). С. 48—54.

(Берштейн Л. М.) Berstein L. M. Newborn macrosomy and cancer // Adv. Cancer Res. 1988. Vol. 50. P. 231—278.

Берштейн Л. М. Онкоэндокринология курения. СПб.: Наука, 1995а. 127 с.

(Берштейн Л. М.) Berstein L. M. The endocrinology of large bowel cancer // Endocrine-Related Cancer. 1995b. Vol. 2. P. 171—185.

(Берштейн Л. М.) Berstein L. M. Macrosomy, obesity and cancer. New York: Nova Sci. Publ., 1997. 195 p.

Берштейн Л. М. Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии). СПб.: Наука, 1998а. 172 с.

Берштейн Л. М. Механизмы старения репродуктивной системы и гормонального канцерогенеза: модификация под влиянием табачного дыма // Рос. физиол. журн. 1998б. Т. 84. С. 244—248.

Берштейн Л. М. Онкологические аспекты эстроген-заместительной терапии // Вопр. онкол. 1998в. Т. 44. С. 378—382.

Берштейн Л. М. Эстрогены, старение и возрастная патология // Усп. геронтол. 1998г. Т. 2. С. 90—97.

(Берштейн Л. М., Александров В. А.) Berstein L. M., Alexandrov V. A. Fetal macrosomia and sex differences in the influence of modifying factors on transplacental carcinogenesis // Perinatal and multigeneration carcinogenesis / Ed. by N. Napalkov etc. Lyon, 1989. P. 57—62. (IARC Sci. Publ.; N 96).

Берштейн Л. М., Дильман В. М. Толщина кожно-жировой складки, некоторые особенности ожирения и поверхность тела у больных раком и фиброаденоматозом молочной железы // Вопр. онкол. 1979. Т. 25 (5). С. 57—60.

Берштейн Л. М., Имянитов Е. Н. Полиморфизм генов ферментов стероидогенеза и риск развития злокачественных опухолей // Вопр. онкол. 1999. Т. 45 (3). С. 213—218.

Берштейн Л. М., Прохорова В. И., Конопля Е. Ф. Рак и циклические нуклеотиды: механизмы опухолевого роста, гормоночувствительность опухолевой ткани, проблемы клинической онкологии. Минск: Наука и техника, 1993. 230 с.

(Берштейн Л. М. и др.) Berstein L. M., Bakhidze E. V., Evtushenko T. P., Gamajunova V. B., Krjukova O. G., Kovalenko I. G., Tsyrlina E. V., Bokhman J. V. Estrogen content and DNA unwinding in tumor and normal endometrial tissue of aging endometrial cancer patients // Mutat. Res. 1996. Vol. 356. P. 203—208.

(Берштейн Л. М. и др.) Berstein L. M., Poroshina T., Zimarina T., Larionov A. A., Kovalenko I., Uporov A. V. Ability of lymphocytes infiltrating breast-cancer tissue to convert androstenedione // Int. J. Cancer. 1998a. Vol. 77. P. 485—487.

(Берштейн Л. М. и др.) Berstein L. M., Tsyrlina E. V., Krjukova O. G., Dzhumasultanova S. V. Influence of tobacco smoke on DNA unwinding and uterotrophic effect of estrogens in rats // Cancer Lett. 1998б. Vol. 127. P. 95—98.

Берштейн Л. М., Колесник О. С., Гамаюнова В. Б., Цырлина Е. В., Адлеркрейтц Х. Влияние эстроген-заместительной терапии на экскрецию катехол- и фитоэстрогенов: роль модифицирующих факторов // Актуальные проблемы экспериментальной клинической фармакологии: Материалы конф. СПб., 1999а. С. 26—27.

(Берштейн Л. М. и др.) Berstein L. M., Tsyrlina E. V., Gamajunova V. B., Bychkova N. V., Dzhumasultanova S. V., Kovalenko I. G., Kolesnik O. S. Study of tobacco smoke influence on content of estrogens and DNA flow cytometry data in uterine tissue of rats of different age // Hormone and Metabol. Res. 1999б. Vol. 31. P. 27—30.

(Берштейн Л. М. и др.) Berstein L. M., Tsyrlina E. V., Kolesnik O. S., Gamajunova V. B., Adlercreutz H. Catecholestrogens excretion in smoking and non-smoking postmenopausal women receiving estrogen replacement therapy // J. Steroid Biochem. and Mol. Biol. 2000. Vol. 72. P. 217—221.

Бобров Ю. Ф., Гамаюнова В. Б., Вишневский А. С., Остроумова М. Н., Дильман В. М. Регуляция энергетического гомеостаза у больных раком тела матки и молочной железы // Нейроэндокринная система, метаболизм, иммунитет и рак (клинические аспекты). СПб., 1992. С. 24—39.

- Бохман Я. В. Рак тела матки. Кишинев: Штиинца, 1972. 218 с.
- Бохман Я. В. Руководство по гинекологической онкологии. Л.: Медицина, 1989. 463 с.
- Васильев Д. А., Коваленко И. Г., Берштейн Л. М. Эстрогензависимая пероксидаза и гормональный канцерогенез // *Вопр. онкол.* 1999. Т. 45. С. 355—360.
- Васильев Ю. М. Социальное поведение нормальных клеток и антисоциальное поведение опухолевых клеток // *Сорос. образоват. журн.* 1997. № 4. С. 17—22.
- (Вишневский А. С. и др.) Vishnevsky A. S., Bobrov Yu. F., Tsyrlina E. V., Dilman V. M. Hyperinsulinemia as a factor modifying sensitivity of endometrial carcinoma to hormonal influences // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 1993. Vol. 24. P. 127—130.
- Гаврилов Л. А., Гаврилова Н. С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1991. 280 с.
- Гамаюнова В. Б. Характеристика активности гипоталамо-гипофизарной системы у больных аденомой и раком предстательной железы. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Л., 1987. 25 с.
- (Гамаюнова В. Б. и др.) Gamajunova V. B., Bobrov Ju. F., Tsyrlina E. V., Evtushenko T. P., Berstein L. M. Comparative study of blood insulin levels in breast and endometrial cancer // *Neoplasma.* 1997. Vol. 44. P. 123—126.
- Гарднер В. Роль половых гормонов в процессе возникновения экспериментальных опухолей // *Успехи в изучении рака: Пер. с англ. М., 1955. Т. 1. С. 122—187.*
- Голубев А. Г. Изнанка метаболизма // *Биохимия* 1996. Т. 61. С. 1443—1460.
- Горбунова В. Н. Роль онкогенов в инициации и промоции канцерогенеза // *Мутагены и канцерогены в окружающей среде. Новые подходы к оценке риска для здоровья / Отв. ред. С. Г. Инге-Вечтомов, В. В. Худoley. СПб., 1998. С. 34—59.*
- Дезев П., Сме В., Дор П., Таньон А., Ван Рименан М. Гормоны и рак: Пер. с фр. М.: Медгиз, 1962. 267 с.
- Дильман В. М. Рец. на кн. Н. И. Лазарева «Теоретические основы профилактики и терапии дисгормональных опухолей» // *Вопр. онкол.* 1965. Т. 11 (4). С. 122—126.
- Дильман В. М. Эндокринологическая онкология. Л.: Медицина, 1983. 408 с.
- Дильман В. М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987. 287 с.
- (Дильман В. М.) Dilman V. M. Development, ageing and disease. A new rationale for an intervention strategy. Chur (Switzerland): Harwood Acad. Publ., 1994. 387 p.
- Дильман В. М., Берштейн Л. М. Диспансеризация населения на основе выявления и устранения эндокринно-обменных нарушений: возможная роль в снижении онкологической заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований // *Онкологический компонент диспансеризации населения. Л.: Медицина, 1986. С. 110—121.*
- (Дильман В. М. и др.) Dilman V. M., Berstein L. M., Bobrov J. F., Bokhman J. V., Kovaleva I. G., Krylova N. V. Hypothalamo-pituitary hyperactivity and endometrial carcinoma // *Amer. J. Obstet. and Gynecol.* 1968. Vol. 102. P. 880—890.
- Дильман В. М., Берштейн Л. М., Цырлина Е. В., Ревской С. Ю. Гормоны в экспериментальной и клинической онкологии. Итоги науки и техники. Сер. «Онкология». М.: ВИНТИ. 1990. Т. 20. 217 с.

Елифанова О. И., Терских В. В., Полуновский В. А. Регуляторные механизмы пролиферации клеток // Итоги науки и техники. Сер. «Общие проблемы физ.-хим. биол.». М.: ВИНТИ, 1988. Т. 10. С. 1—64.

Журавлёва Т. Б. Дисгормональные гиперплазии и опухоли, их видовая специфичность: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Л., 1966. 31 с.

Заридзе Д. Г., Пито Р. Курение и здоровье. (Материалы МАИР). М.: Медицина, 1989. 382 с.

Зезеров Е. Г., Северин Е. С. Молекулярные механизмы онкогенеза предстательной железы // Вестн. РАМН. 1998. № 5. С. 29—35.

Зезеров Е. Г., Северин Е. С. «Простатические» калликреины, половые гормоны, инсулиноподобные факторы роста — комплекс регуляторных элементов у мужчин и женщин при физиологических процессах и канцерогенезе // Вестн. РАМН. 1999. № 3. С. 49—56.

Ирд Е. А. Значение фолликулярных кист яичников в возникновении и развитии дисгормональных опухолей у крыс // Пробл. эндокринол. 1961. № 4. С. 35—39.

Кавецкий Р. Е. Опухоль и организм. Киев: Гос. мед. изд-во УССР, 1962. 301 с.

Керкис Ю. Я. Физиологические изменения в клетке как причина мутационного процесса // Усп. соврем. биол. 1940. № 1. С. 143—159.

Коваленко И. Г., Колесник О. С., Берштейн Л. М. Катехолэстрогены: образование, свойства и роль в канцерогенезе // Вопр. онкол. 1997. Т. 43 (3). С. 257—262.

Копнин Б. П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // Биохимия. 2000. Т. 65(1). С. 5—33.

Кушлинский Н. Е., Герштейн Е. С. Клинические перспективы исследования рецепторов эпидермального фактора роста в опухолях человека // Лаб. дело. 1996. № 1. С. 9—13.

Лазарев Н. И. Теоретические основы профилактики и терапии дисгормональных опухолей. М.: Медгиз, 1963. 212 с.

Ларионов Л. Ф. Рак и эндокринная система. Л.: Медицина, 1938. 217 с.

Лихачёв А. Я. Роль репарации ДНК в химическом канцерогенезе // Вопр. онкол. 1987. Т. 33 (1). С. 3—11.

Локтионов А. С. Перинатальное влияние половых гормонов и проблема гормонального канцерогенеза // Вопр. онкол. 1985. Т. 31 (2). С. 3—12.

Меерсон Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Медицина, 1993. 331 с.

Напалков Н. П. Опухолеродное действие тиреостатических средств // Современные проблемы онкологии. Л.: Медицина, 1965. С. 34—43.

Напалков Н. П., Бохман Я. В., Анисимов В. Н. Канцерогенный риск применения эстрогенов во время беременности // Злокачественные опухоли и беременность / Отв. ред. Н. П. Напалков и др. Л., 1981. С. 28—35.

Напалков Н. П., Забежинский М. А., Анисимов В. Н. Эволюция представлений о природе опухолевого роста // Вопр. онкол. 1996. Т. 42 (4). С. 73—79.

Нечаева И. Д. Экспериментальные опухоли яичников // Вопросы онкологии. М.; Л., 1955. С. 33—40. (Тр. АМН СССР; Вып. 8).

Один В. И. Нарушения жира-углеводного обмена и надпочечниковые стероиды у лиц с возрастными нарушениями толерантности к глюкозе и у онкологических больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1994. 29 с.

Осипова Г. Ю., Аннсимов В. Н. Канцерогенез, индуцированный неонатальным введением 5-бром-2'-дезоксинуридина и последующим воздействием эстрадиола-бензоата, у самок мышей BALB/c // *Вопр. онкол.* 1992. Т. 38. С. 320—326.

Остроумова М. Н., Коваленко И. Г., Берштейн Л. М. Возможность использования N-ацетилцистеина в профилактике рака // *Эксперим. онкол.* 1994. Т. 16. С. 96—101.

Панков Ю. А. Гормоны — регуляторы жизни в современной молекулярной эндокринологии // *Биохимия.* 1998. Т. 63. С. 1600—1615.

Перцева М. Н. Молекулярные основы развития гормонокомпетентности. Л.: Наука, 1989. 251 с.

Пожариский К. М. Современные представления о предраке // *Общая онкология* / Под ред. Н. П. Напалкова. Л.: Медицина, 1989. С. 193—213.

Ровенский Ю. А. Клеточные и молекулярные механизмы опухолевой инвазии // *Биохимия* 1998. Т. 63 (9). С. 1204—1221.

Рыбин Е. П. Синдромы гормонозависимых, вирусзависимых и радиоиндуцированных полинеоплазий // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 1995. 44 с.

Семиглазов В. Ф. Клинико-патогенетические варианты рака молочной железы (новый подход к планированию лечения) // *Хирургия.* 1980. № 12. С. 27—31.

Семиглазов В. Ф. Проблема рака молочной железы на пороге XXI века: Актовая речь. НИИ онкол. им. проф. Н. Н. Петрова. СПб., 1997. 16 с.

Семиглазов В. Ф. Сколько лет должны принимать тамоксифен больные раком молочной железы. Программа ATLAS ответит на этот вопрос // *Вопр. онкол.* 1998. Т. 44. С. 373—377.

Середенин С. Б., Дурнев А. Б. Фармакологическая защита генома. М.: ВИНТИ, 1992. 162 с.

Старкова Н. Т. (ред.) Руководство по клинической эндокринологии. 2-е изд. СПб.: Питер, 1996. 540 с.

Сурков К. Г., Гамаюнова В. Б., Коваленко И. Г., Берштейн Л. М. Проплиферация колоректального эпителия при раке толстой кишки: роль гормонально-метаболических факторов // *Материалы 1-го съезда онкологов стран СНГ.* М., 1996. Ч. 1. С. 364—365.

Туркевич Н. М., Самунджан Е. М. Гормоны и канцерогенез. Киев: Наукова думка, 1975. 167 с.

Турусов В. С. Прогрессия опухолей: этиологические, морфологические и молекулярно-биологические аспекты // *Архив патол.* 1992. Вып. 7. С. 5—14.

Турусов В. С., Ракитский В. Н., Ревазова Ю. А. Еще раз о проблеме порога в химическом канцерогенезе // *Вопр. онкол.* 1998. Т. 44 (4). С. 468—476.

Уколова М. А. Роль нейро-эндокринных нарушений в патогенезе опухолей яичников (экспериментальные исследования). М.: Медицина, 1972. 248 с.

Фильченков А. А. Цитокины суперсемейства ЭФР и онкогенов // *Эксперим. онкол.* 1998. Т. 20. С. 83—108.

Халтурин В. Ю., Гамаюнова В. Б., Берштейн Л. М. Клиническая оценка роли гастринемии и чувствительности к гастрину при раке толстой кишки // *Вопр. онкол.* 1997. Т. 43 (6). С. 575—579.

Хансон К. П. Программированная клеточная гибель (апоптоз): молекулярные механизмы и роль в биологии и медицине // *Вопр. мед. химии.* 1997. Т. 43 (5). С. 402—414.

Харрисон Дж., Уайнер Дж., Тэннер Дж., Барнкотт Н., Рейнгольдс В. Биология человека: Пер. с англ. М.: Мир, 1979. 611 с.

Хейдельбергер Ч. Значение связывания белка для канцерогенеза, вызываемого углеводородами // Механизмы канцерогенеза: Пер. с англ. М.: Изд-во иностр. лит., 1961. С. 232—244.

Хинт Э. К. Рак молочной железы в Эстонии: заболеваемость и выживаемость // Вопр. онкол. 1980. Т. 26 (5). С. 68—71.

Худoley В. В., Мизгирев И. В. Экологически опасные факторы. СПб.: Банк «Петровский», 1996. 186 с.

Цырлина Е. В., Берштейн Л. М. В. М. Дильман — выдающийся отечественный геронтолог // Усп. геронтол. 1998. Вып. 2. С. 20—23.

Цырлина Е. В., Софроний Д. Ф., Дильман В. М., Бохман Я. В., Вишневский А. С., Зельдович Д. Р. Влияние тамоксифена на содержание цитоплазматических рецепторов стероидных гормонов в опухоли у больных раком тела матки // Вопр. онкол. 1989. Т. 35. С. 675—679.

Чернобровкина А. Е. Клинико-патогенетическое значение содержания эстрогенов в ткани рака эндометрия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999. 19 с.

Шабад Л. М. Эволюция концепций blastomogenesis. М.: Медицина, 1979. 287 с.

Швембергер И. Н. Нормализация опухолевых клеток. Л.: Наука, 1987. 142 с.

Эренпрейс Я. Г. Современные концепции опухолевого роста. Рига: Зинатне, 1987. 120 с.

Adami H.-O., Persson I., Ekblom A., Wolk A. A., Ponten J., Trichopoulos D. The aetiology and pathogenesis of human breast cancer // *Mutat. Res.* 1995. Vol. 333. P. 29—35.

Adler L. Zur Physiologie und Pathologie der Ovarialfunktion // *Arch. Gynäkol.* 1912. Bd 86. S. 349—351.

Adlercreutz H., Mazur W. Phyto-oestrogens and western diseases // *Ann. Med.* 1997. Vol. 29. P. 95—120.

Adlercreutz H., Gorbach S. L., Goldin B. R., Woods M. N., Dwyer J. T., Hamalainen E. Estrogen metabolism and excretion in Oriental and Caucasian women // *J. Nat. Cancer Inst.* 1994. Vol. 86. P. 1076—1082.

Aguirre M. A., Jones C. N., Pei D., Villa M. L., Reaven G. M. Ethnic differences in insulin resistance and its consequences in older Mexican American and non-Hispanic white women // *J. Gerontol.* 1997. Vol. 52. P. 56—60.

Albanes D., Taylor Ph. International differences in body height and weight and their relationship to cancer incidence // *Nutr. Cancer.* 1990. Vol. 14. P. 69—77.

Alessi M. C., Peiretti F., Morange P., Henry M., Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link with visceral fat accumulation // *Diabetes.* 1997. Vol. 46. P. 860—867.

Allen E., Doisy E. A. An ovarian hormone: preliminary report on its localization, extraction and partial purification and action in test animals // *J. Amer. Med. Assoc.* 1923. Vol. 81. P. 819—821.

Alvarez R. R., Goodell B. W., Zigelboim J. Fatty acid composition of serum lipids in pregnancy and gynecologic cancer // *Amer. J. Obstet. and Gynecol.* 1967. Vol. 97. P. 419—442.

Andersson S.-F., Wolk A., Bergstrom R., Adami H.-O., Nyren O. Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 construction workers // *J. Nat. Cancer Inst.* 1997. Vol. 89. P. 385—389.

Anzick A. L., Kononen J., Walker R. L., Azorsa D. O., Meltzer P. S. AIB1, a steroid receptor coactivator amplified in breast and ovarian cancer // *Science*. 1997. Vol. 277. P. 965—968.

Arcos J. C. On the significance of environmental xenoestrogens // *Chemical induction of cancer* / Ed. by J. C. Arcos. Boston: Birkhauser, 1996. P. 446—449.

Ardies C. M., Dees C. Xenoestrogens significantly enhance risk for breast cancer during growth and adolescence // *Med. Hypotheses*. 1998. Vol. 50. P. 457—464.

Assikis V. J., Heren P., Jordan V. C. A realistic clinical perspective of tamoxifen and endometrial carcinogenesis // *Eur. J. Cancer*. 1996. Vol. 32A. P. 1464—1476.

Astroff B., Safe S. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin as an antiestrogen: effect on rat uterine peroxidase // *Biochem. Pharmacol.* 1990. Vol. 39. P. 485—488.

Atillasoy E., Holt P. Gastrointestinal proliferation and aging // *J. Gerontol.* 1993. Vol. 48. P. 43—50.

Austin H., Drews C., Partridge E. E. A case-control study of endometrial cancer in relation to cigarette smoking, serum estrogen levels, fat distribution and alcohol use // *Amer. J. Obstet. and Gynecol.* 1993. Vol. 169. P. 1086—1090.

Bachmann W. E., Cole W., Wilde A. L. The total synthesis of the sex hormone equilenin // *J. Amer. Chem. Soc.* 1939. Vol. 61. P. 74—77.

Bailey L. R., Roodi N., Dupont W., Parl F. F. Association of cytochrome P450 1B1 (CYP 1B1) polymorphism with steroid receptor status in breast cancer // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58. P. 5038—5041.

Ball P., Knuppen R. Formation, metabolism and physiologic importance of catecholestrogens // *Amer. J. Obstet. and Gynecol.* 1990. Vol. 163. P. 2163—2176.

Barrett J. C., Tsutsui T. Mechanisms of estrogen-associated carcinogenesis // *Cellular and molecular mechanisms of hormonal carcinogenesis: environmental influences* / Ed. by J. Huff etc. New York: John Wiley and Sons Inc. Publ., 1996. P. 105—111.

Barrett-Connor E., Garland C., McPhillips J. B., Khaw K.-T., Wingard D. L. A prospective, population-based study of androstenedione, estrogens, and prostatic cancer // *Cancer Res.* 1990. Vol. 50. P. 169—173.

Beatson G. T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases // *Lancet*. 1896. ii. P. 104—107, 162—165.

Beral V., Hermon C., Kay C., Hannaford P., Darby S., Reeves G. Mortality associated with oral contraceptives use: 25 year follow up of cohort of 46000 // *Brit. Med. J.* 1999. Vol. 318. P. 96—101.

Berenblum I. Established principles and unresolved problems in carcinogenesis // *J. Nat. Cancer Inst.* 1978. Vol. 60. P. 723—726.

Berkey C. S., Frazier A. L., Gardner J. D., Colditz G. A. Adolescence and breast carcinoma risk // *Cancer*. 1999. Vol. 85. P. 2400—2409.

Bernstein L., Ross R. K., Henderson B. E. Cancer prevention: hormones // *Cancer: Principles and practice of oncology*. 5th ed. / Ed. by V. T. DeVita, Jr. etc. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ. 1997. P. 677—693.

- Bernstein L., Deapen D., Cerhan J. R., Schwartz S. M., Liff J., Ford L. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk // *J. Nat. Cancer Inst.* 1999. Vol. 91. P. 1654—1662.
- Bielschowsky F. Neoplasia and internal environment // *Brit. J. Cancer.* 1955. Vol. 9. P. 80—116.
- Bielschowsky F., Hall W. H. The endocrine imbalance induced in female rats by autotransplantation of the ovary into the tail // *Austral. J. Exp. and Biol. Med.* 1953. Vol. 31. P. 85—97.
- Birnbaum L. S. Developmental effects of dioxins // *Environ. Health Perspect.* 1995. Vol. 103, suppl. 7. P. 89—94.
- Biskind M. S., Biskind G. R. Development of tumors in the rat ovary after transplantation into the spleen // *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1944. Vol. 55. P. 176—179.
- Bittner J. J. Some possible effects of nursing on the mammary gland tumor incidence in mice // *Science.* 1935. Vol. 84. P. 162—165.
- Bjorntorp P. Neuroendocrine aging // *J. Int. Med.* 1995. Vol. 238. P. 401—404.
- Blair S. N., Brodney S. Effects of physical inactivity and obesity on morbidity and mortality: current evidence and research issues // *Med. Sci. Sports Exerc.* 1999. Vol. 31, suppl. 11. P. 646—662.
- Blair S. N., Kohl H. W., Gordon N. F. How much physical activity is good for health? // *Annu. Rev. Public Health.* 1992. Vol. 13. P. 99—126.
- Blakaer J. The pituitary-gonadal function in postmenopausal women with epithelial ovarian tumors // *Acta pathol., microbiol. et immunol. Scand.* 1997. Vol. 105, suppl. P. 5—27.
- Blakesley V. A., Stannard B. S., Kalebic T., Helman L. J., LeRoith D. Role of the IGF-I receptor in mutagenesis and tumor promotion // *J. Endocrinol.* 1997. Vol. 152. P. 339—344.
- Bosland M. C. Hormones and prostate carcinogenesis // *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 1993. Vol. 34. P. 625—626.
- Boucher K. M., Yakovlev A. Y. Estimating the probability of initiated cell death before tumor induction // *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA).* 1997. Vol. 94. P. 12776—12779.
- Boutwell R. K. The function and mechanism of promoters of carcinogenesis // *Crit. Rev. Toxicol.* 1974. Vol. 2. P. 419—443.
- Bradlow H. L., Davis D. L., Lin G., Sepkovic D., Tiwari R. Effects of pesticides on the ratio of 16 α /2-hydroxyestrone: a biologic marker of breast cancer risk // *Environ. Health. Perspect.* 1995. Vol. 103, suppl. 7. P. 147—150.
- Bradlow H. L., Telang N. T., Sepkovic D. W., Osborne M. P. 2-hydroxyestrone: the «good» estrogen // *J. Endocrinol.* 1996. Vol. 150. P. S259—S265.
- Brauze D., Crow J. S., Malejeva-Giganti D. Modulation by beta-naphthol-flavone of ovarian hormone dependent responses in rat uterus and liver in vivo // *Can. J. Physiol. and Pharmacol.* 1997. Vol. 75. P. 1022—1029.
- Brawer J. R., Beadeut A., Desjardins G. C., Schipper H. M. Pathologic effect of estradiol on the hypothalamus // *Biol. Reprod.* 1993. Vol. 49. P. 647—652.
- Brinton L. A., Hoover R. N. Estrogen replacement therapy and endometrial cancer risk: unresolved issues // *Obstet. and Gynecol.* 1993. Vol. 81. P. 265—271.
- Brinton L. A., Daling J. R., Liff J. M. Oral contraceptives and breast cancer risk among younger women // *J. Nat. Cancer Inst.* 1995. Vol. 87. P. 827—835.

Brunet J.-S., Ghadirian P., Rebbeck T. R., Lynch H. T., Narod S. A. Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutant BRCA1 or BRCA2 genes // *J. Nat. Cancer Inst.* 1998. Vol. 90. P. 761—766.

Bruning P. F., Bonfrer J. M. G., van Noord P. A. H., Nuijten W. J. Insulin resistance and breast cancer risk // *Int. J. Cancer.* 1992. Vol. 52. P. 511—516.

Brzozowski A. M., Pike A. C. W., Dauter Z., Hubbard R. E., Bonn T., Gustafsson J. A., Carlquist M. Molecular basis of agonism and antagonism in the estrogen receptor // *Nature.* 1997. Vol. 389. P. 753—759.

Buckbinder L., Talbott R., Velasco-Miguel S., Takenaka I., Kley N. Induction of the growth inhibitor IGF-binding protein 3 by p53 // *Nature.* 1995. Vol. 377. P. 646—649.

Bulbrook R. D., Hayward J. L., Spicer C. C. Relation between urinary androgen and corticoid excretion and subsequent breast cancer // *Lancet.* 1971. Vol. 2. P. 1039—1042.

Burroughs K. D., Dunn S. E., Barrett J. C., Taylor J. A. Insulin-like growth factor I: a key regulator of human cancer risk // *J. Nat. Cancer Inst.* 1999. Vol. 91. P. 579—581.

Burrows H., Horning E. Oestrogens and neoplasia. Springfield; Illinois: Charles C. Thomas Publ., 1952. 189 p.

Cantarow A., Paschkis K. E., Stasney J., Rothenberg M. S. The influence of sex hormones upon the hepatic lesions // *Cancer Res.* 1946. Vol. 6. P. 610—615.

Cao K., Stack D. E., Ramanathan R., Gross M. L., Rogan E. G., Cavalieri E. L. Synthesis and structure elucidation of estrogen quinones conjugated with cysteine, N-acetylcysteine, and glutathione // *Chem. Res. Toxicol.* 1998. Vol. 11. P. 908—916.

Cauley J. A., Lucas F., Kuller L. H., Stone K., Browner W., Cummings S. R. Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer // *Ann. Int. Med.* 1999. Vol. 130. P. 270—277.

Cavalieri E. L., Stack D. E., Devanesan P. D., Todorovic R., Dwivedy I., Higinbotham S., Johansson S. L., Patil K. D., Rogan E. G. Molecular origin of cancer: catechol estrogen-3,4-quinones as endogenous tumor initiators // *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA).* 1997. Vol. 94. P. 10937—10942.

Cerami C., Founds H., Nicholl I., Mitsuhashi T., Bucala R., Cerami A. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products // *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA).* 1997. Vol. 94. P. 13915—13920.

Chang B. D., Beattie C. W., Hussain R. A., Anderson C. H. Estrous cycle modulation of O⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase expression in rat mammary epithelial cells // *Cancer Lett.* 1993. Vol. 75. P. 11—18.

Chao D. T., Korsmeyer S. J. BCL-2 family: regulators of cell death // *Ann. Rev. Immunol.* 1998. Vol. 160. P. 395—419.

Cikes M. Expression of hormone receptors in cancer cells: a hypothesis // *Eur. J. Cancer.* 1978. Vol. 14. P. 211—215.

Cohen P., Peehl D. M., Graves H. C. R., Rosenfeld R. G. Biological effects of prostate specific antigen as an insulin-like growth factor binding protein-3 protease // *J. Endocrinol.* 1994. Vol. 142. P. 407—415.

Cohen S. M., Partilo D. T., Ellwein L. B. Pivotal role of increased cell proliferation in human carcinogenesis // *Modern Pathol.* 1991. Vol. 4. P. 371—382.

Colditz G. A. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer // *J. Nat. Cancer Inst.* 1998. Vol. 90. P. 814—823.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative analysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer // *Lancet*. 1997. Vol. 350. P. 1047—1059.

Cortner J., Vande Woude G. F. Essentials of molecular biology // *Cancer: Principles and practice of oncology*. 5th ed. / Ed. by V. T. De Vita, Jr. etc. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ., 1997. P. 1—33.

Couse J. F., Korach K. S. Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us // *Endocrine Rev.* 1999. Vol. 20. P. 358—417.

Couse J. F., Davis V. L., Hanson R. B., Newbold R. R., Korach K. S. Accelerated onset of uterine tumors in transgenic mice with aberrant expression of the estrogen receptor after neonatal exposure to diethylstilbestrol // *Mol. Carcinogenesis*. 1997. Vol. 19. P. 236—242.

Csaba G. The present state in the phylogeny and ontogeny of hormone receptors // *Horm. Metabol. Res.* 1984. Vol. 16. P. 329—335.

Cummings S. R., Eckert S., Krueger K. A., Grady D., Powles T. J., Cauley J. A., Jordan V. C. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation // *JAMA*. 1999. Vol. 281. P. 2189—2197.

Cunningham A., Klopman G., Rosenkranz H. S. The carcinogenicity of diethylstilbestrol: structural evidence for a non-genotoxic mechanism // *Arch. Toxicol.* 1996. Vol. 70. P. 356—361.

Daling J. R., Starzyk P., Olshan A. F., Weiss N. S. Birth weight and the incidence of childhood cancer // *J. Nat. Cancer Inst.* 1984. Vol. 72. P. 1039—1041.

Dao T. L. The role of ovarian hormones in initiating the induction of mammary cancer in rats by polynuclear hydrocarbons // *Cancer Res.* 1962. Vol. 22. P. 973—981.

Daub H., Weiss F. U., Wallasch C., Ullrich A. Role of transactivation of the EGF receptor in signalling by G-protein-coupled receptors // *Nature*. 1996. Vol. 379. P. 557—560.

Dean M. Cancer as complex developmental disorder // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58. P. 5633—5636.

De Couerten M., Zimmet P., Hodge A., Collins V. Hyperleptinemia: the missing link in the metabolic syndrome // *Diabetic Med.* 1997. Vol. 14. P. 200—208.

De Cree C., Fujimory Y., Van Kranenburg G., Keizer H. A., Geurten P. 4-hydroxy-catecholesterol metabolism responses to exercise and training: possible implications for menstrual irregularities and breast cancer // *Fertil. and Steril.* 1997. Vol. 67. P. 505—516.

De Flora S., Rossi G. A., De Flora A. Metabolic, desmutagenic and anti-carcinogenic effects of N-acetylcysteine // *Respiration*. 1986. Vol. 50, suppl. 1. P. 43—49.

De Flora S., Izzotti A., Randerath K., Bartsch H., Nair J., Balansky R., Lewtas J. DNA adducts and chronic degenerative diseases. Pathogenetic relevance and implications in preventive medicine // *Mutat. Res.* 1996. Vol. 366. P. 197—238.

Delmas P. D., Bjarnarson N. H., Mitlak B. H., Ravoux A. C., Shah A. S. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentration, and uterine endometrium in postmenopausal women // *New Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337. P. 1641—1647.

- Dewailly E., Ayotte P., Dodin S. Could the rising levels of estrogen receptor in breast cancer be due to estrogenic pollutants // *J. Nat. Cancer Inst.* 1997. Vol. 89. P. 888.
- Dhom G. Epidemiology of hormone-depending tumors // *Endocrine dependent tumors* / Ed. by K.-D. Voigt, C. Knabbe. New York: Raven Press, 1991. P. 1—42.
- Dickinson C. J. Relationship of gastrin processing to colon cancer // *Gastroenterology*. 1995. Vol. 109. P. 1384—1389.
- Diczfalusy E., Lauritzen C. Oestrogene beim Menschen. Berlin: Springer, 1961. 257 p.
- Dockerty M. B., Lovelady S. B., Foust G. T. Carcinoma of the corpus uteri in young women // *Amer. J. Obstet. and Gynecol.* 1951. Vol. 61. P. 966—978.
- Dodds E. C., Goldberg L., Lawson W., Robinson R. Oestrogenic activity of certain synthetic compounds // *Nature*. 1938. Vol. 141. P. 247—248.
- Dorgan J., Reichman M. E., Judet J. T., Brown C., Longcope C. The relation of reported alcohol ingestion to plasma levels of estrogens and androgens in premenopausal women // *Cancer Causes Control*. 1994. Vol. 5. P. 53—60.
- Dorgan J., Albanes D., Virtamo J., Heinonen O. P. Relationship of serum androgens and estrogens to prostate cancer risk: results from a prospective study in Finland // *Cancer Epidemiol., Biomark. and Prevent.* 1998. Vol. 7. P. 1069—1074.
- Dosaka-Akita H., Shindoh M., Fujino M., Kinoshita I., Kawakami Y. Abnormal p53 expression in human lung cancer is associated with histologic subtypes and patient smoking history // *Amer. J. Clin. Pathol.* 1994. Vol. 102. P. 660—664.
- Eaton S. B., Pike M. C., Short R. V., Lee N. C., Hurtado A. M. Women's reproductive cancers in evolutionary context // *Quart. Rev. Biol.* 1994. Vol. 69. P. 353—367.
- Ekbom A., Hsieh C., Lipworth L., Adami H.-O., Trichopoulos D. Intra-uterine environment and breast cancer risk in women: a population-based study // *J. Nat. Cancer Inst.* 1997. Vol. 89. P. 71—77.
- Emons G., Schulz K.-D. Growth regulation of epithelial ovarian cancer by hormones // *Hormone-dependent cancer* / Ed. by J. R. Pasqualini, B. S. Katzenellenbogen. New York: Marcel Dekker, 1996. P. 121—143.
- Endocrinology of breast cancer / Ed. by A. Manny. Totowa: Humana Press, 1999. 391 p. (Contemporary Endocrinol. Ser.; Vol. 11).
- Enger S. M., Ross R. K., Paganini Hill A., Longnecker M. P., Bernstein L. Alcohol consumption and breast cancer estrogen and progesterone receptor status // *Brit. J. Cancer*. 1999. Vol. 79. P. 1308—1311.
- Enmark E., Gustaffson J. A. Estrogen receptor- β — a novel receptor opens up new possibilities for cancer diagnosis and treatment // *Endocrine-Related Cancer*. 1998. Vol. 5. P. 213—222.
- Esteller M., Garcia A., Martinez-Palones J. M. Susceptibility to endometrial cancer: allelism at p53, glutathione-S-transferase and cytochrome P450 (CYP 1A1) loci // *Brit. J. Cancer*. 1997. Vol. 75. P. 1385—1388.
- Fabris N., Mocchegiani E., Provinciali M. Placticity of neuroendocrine-thymus interactions during aging // *Exp. Gerontol.* 1997. Vol. 32. P. 415—429.
- Farber E. Cell proliferation as a major risk factor for cancer: a concept of doubtful validity // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55. P. 3759—3762.

- Feigelson H., Coetzee G. A., Kolonel L. N., Ross R. K., Henderson B. E. Polymorphism in the CYP17 gene increases the risk of breast cancer // *Cancer Res.* 1997. Vol. 57. P. 1063—1065.
- Feigelson H., Shames L. S., Pike M. C., Coetzee G. A., Stanczyk F. Z., Henderson B. E. Cytochrome P450c17 α (CYP17) polymorphism is associated with serum estrogen and progesterone concentrations // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58. P. 585—587.
- Feigelson H. S., McKean-Cowdin R., Pike M. C., Coetzee G. A., Kolonel L. N., Nomura A., Le Marchand L., Henderson B. E. CYP17 polymorphism predicts use of hormone replacement therapy // *Cancer Res.* 1999. Vol. 59. P. 3908—3910.
- Feinleib M. Breast cancer and artificial menopause // *J. Nat. Cancer Inst.* 1968. Vol. 41. P. 315—329.
- Feldman D. Estrogens from plastic — are we being exposed? // *Endocrinology.* 1997. Vol. 138. P. 1777—1779.
- Fernandez E., La Vecchia C., D'Avanzo B., Franceschi S., Parazzini F. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer // *Brit. J. Cancer.* 1996. Vol. 73. P. 1431—1435.
- Feychting M., Osterlund B., Ahlbom A. Reduced cancer incidence among the blind // *Epidemiology.* 1998. Vol. 89. P. 490—494.
- Fisher B., Constantino J. P., Wickerham D. L. and others NSABB Project Investigators. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study // *J. Nat. Cancer Inst.* 1998. Vol. 90. P. 1371—1388.
- Flamm W. G., Hughes D. Does the term carcinogen send the wrong message? // *Cancer Lett.* 1997. Vol. 117. P. 189—194.
- Foley E. F., Jazaeri A. A., Shupnik M. A., Jazaeri O., Rice L. W. Selective loss of estrogen receptor beta in malignant human colon // *Cancer Res.* 2000. Vol. 60. P. 245—248.
- Fornander T., Rutquist L. E., Cedermark B., Glas U., Mattson A., Skoog L., Hjalmar M.-L. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers // *Lancet.* 1989. Vol. 1. P. 117—120.
- Franceschi S. Reproductive factors and cancers of the breast, ovary and endometrium // *Eur. J. Cancer.* 1989. Vol. 25. P. 1933—1943.
- Frisch R. E., Wyshak G., Witschi J., Albright N. L., Albright T. E., Schiff I. Lower lifetime occurrence of breast cancer and cancers of the reproductive system among former college athletes // *Int. J. Fertil.* 1987. Vol. 32. P. 217—225.
- Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective / World Cancer Res. Fund and Amer. Inst. Cancer Res. Washington, 1997. 670 p.
- Foulds I. Neoplastic development. New York: Acad. Press, 1976. 527 p.
- Fuqua S. A. W., Schiff R., Parra I., Su J.-L., McKee D. D., Moore J. T. Expression of wild-type estrogen receptor β and variant isoforms in human breast cancer // *Cancer Res.* 1999. Vol. 59. P. 5424—5428.
- Furth J. Pituitary cybernetics and neoplasia // *Harvey Lect.* 1967. Vol. 63. P. 47—71.
- Gail M. H., Brinton L. A., Byar D. P., Corle D. K., Mulhivill J. J. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually // *J. Nat. Cancer Inst.* 1989. Vol. 81. P. 1879—1886.
- Gail M. H., Constantino J. P., Bryant J., Croyle R., Freedman L., Helzlsouer K., Vogel V. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment

for preventing breast cancer // *J. Nat. Cancer Inst.* 1999. Vol. 91. P. 1829—1846.

Galbraith R. A., Michnovich J. J. The effects of cimetidine on the oxidative metabolism of estradiol // *New Engl. J. Med.* 1989. Vol. 321. P. 269—274.

Gapstur S. M., Dupuis J., Gann P., Collila S., Winchester D. P. Hormone receptor status of breast tumors in black, Hispanic and non-Hispanic white women // *Cancer.* 1996. Vol. 77. P. 1465—1471.

Garkavtsev I., Hull C., Riabowol K. Molecular aspects of the relationship between cancer and aging: tumor suppressor activity during cellular senescence // *Exp. Gerontol.* 1998. Vol. 33. P. 81—95.

Golub T. R., Slonim D. K., Tamayo P., Huard C., Lander E. S. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction based on gene expression data // *Science.* 1999. Vol. 286. P. 531—536.

Gottardis M. M., Bischoff E. D., Shirley M. A., Wagoner M. A., Lamph W. W., Heyman R. A. Chemoprevention of mammary cancer by Targretin: an RXR-selective ligand // *Cancer Res.* 1996. Vol. 56. P. 5566—5570.

Gottesfeld Z., Trippe K., Wargovich M. J., Berkowitz A. S. Fetal alcohol exposure and adult tumorigenesis // *Alcohol.* 1992. Vol. 9. P. 465—471.

Goussard J. Paraffin section immunocytochemistry and cytosol-based ligand-binding assays for ER and PR detection in breast cancer: the time has come for more objectivity // *Cancer Lett.* 1998. Vol. 132. P. 61—66.

Graham J. D., Yeates C., Balleine R. L., Harvey S. S., Clarke C. L. Progesterone receptor A and B protein expression in human breast cancer // *J. Steroid Biochem. and Mol. Biol.* 1996. Vol. 56, N 1—6. P. 93—98.

Gray K., Eitzman B., Washburn K., Merlino G., McLachlan J. Estrogen, growth factors, and carcinogenesis of the reproductive tract // *Hormones and growth factors in development and neoplasia* / Ed. by R. B. Dickson. D. S. Salomon. New York: Wiley-Liss Inc., 1998. P. 311—325.

Gray R. H. Hormone replacement therapy and breast cancer // *Lancet.* 1997. Vol. 350. P. 1627—1628.

Gregerman R. I. Mechanisms of age-related alterations of hormone secretion and actions // *Exp. Gerontol.* 1986. Vol. 21. P. 345—365.

Gronroos M., Salmi T. A., Vuento M. H. Mass screening for endometrial cancer directed in risk groups of patients with diabetes and hypertension // *Cancer.* 1993. Vol. 71. P. 1279—1282.

Haiman C. A., Hankinson S. E., Spiegelman D., Colditz G. A., Willett W. C., Hunter D. J. The relationship between a polymorphism in CYP17 with plasma hormone levels and breast cancer // *Cancer Res.* 1999. Vol. 59. P. 1015—1020.

Hajek R. A., Nguyen T. V., Johnston D. A., Jones L. A. In vivo induction of increased DNA ploidy of mouse cervicovaginal epithelium by neonatal estrogen treatment // *Biol. Reprod.* 1993. Vol. 49. P. 908—917.

Hankinson S. E., Willett W. C., Colditz G. A., Speizer F. E., Pollak M. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer // *Lancet.* 1998. Vol. 351. P. 1393—1396.

Hankinson S. E., Willett W. C., Michaud D. S., Manson J. E., Longcope C., Rosner B., Speizer F. E. Plasma prolactin levels and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women // *J. Nat. Cancer Inst.* 1999. Vol. 91. P. 629—634.

Harman D. The aging process: major risk factor for disease and death // *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA).* 1991. Vol. 88. P. 5360—5363.

Healey C. S., Dunning A. M., Durocher F., Teare D., Pharoah P. D., Luben R. N., Easton D. F., Ponder B. A. Polymorphisms in the human aromatase cytochrome P450 gene (CYP19) and breast cancer risk // *Carcinogenesis*. 2000. Vol. 21. P. 189—193.

Hebert-Croteau N. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women // *Cancer Epidemiol., Biomark. and Prevent.* 1998. Vol. 7. P. 653—660.

Heimbrook D. C., Oliff A., Gibbs J. B. Essentials of signal transduction // *Cancer: Principles and practice of oncology*. 5th ed. / Ed. by V. T. De Vita, Jr. etc. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ., 1997. P. 35—45.

Helzlsouer K. J., Alberg A. J., Gordon G. B. Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer // *JAMA*. 1995. Vol. 274. P. 1926—1930.

Helzlsouer K. J., Selmin O., Huang H.-Y., Strickland P. T., Hoffman S., Bell D. Association between CYP17 polymorphisms and the development of breast cancer // *Cancer Epidemiol., Biomark. and Prevent.* 1998. Vol. 7. P. 945—950.

Hemminki K. DNA adducts, mutations and cancer // *Carcinogenesis*. 1993. Vol. 14. P. 969—973.

Hemminki K., Rajaniemi H., Koskinen M., Hansson J. Tamoxifen-induced DNA adducts in leukocytes of breast cancer patients // *Carcinogenesis*. 1997. Vol. 18. P. 9—13.

Henderson B. E., Ross R. K., Bernstein L. Estrogens as a cause of human cancer // *Cancer Res.* 1988. Vol. 48. P. 246—253.

Henderson B. E., Bernstein L., Ross R. K. Etiology of cancer: hormonal factors // *Cancer: Principles and practice of oncology*. 5th ed. / Ed. by V. T. De Vita, Jr. etc. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ., 1997. P. 219—229.

Herbst A. L., Scully R. E. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence // *Cancer*. 1970. Vol. 25. P. 745—757.

Hey M. M., Haaf H., McLachlan J. A., Metzler M. Indirect evidence for the metabolic dehalogenation of tetrafluorodiethylstilbestrol by rat and hamster liver and kidney microsomes // *Biochem. and Pharmacol.* 1986. Vol. 35. P. 2135—2141.

Hill A., Wolff S. Sister chromatid exchanges and cell division delays induced by diethylstilbestrol, estradiol, and estriol in human lymphocytes // *Cancer Res.* 1983. Vol. 43. P. 4114—4118.

Ho S.-M., Roy D. Sex hormone-induced number DNA damage and lipid peroxidation in the dorsolateral prostates of Noble rats // *Cancer Lett.* 1994. Vol. 84. P. 155—162.

Hodgson A. V., Ayala Torres S., Thompson E. B., Liehr J. G. Estrogen-induced microsatellite DNA alterations are associated with Syrian hamster kidney tumorigenesis // *Carcinogenesis*. 1998. Vol. 19. P. 2169—2172.

Hou X., Li J. J., Chen W., Li S. A. Estrogen-induced proto-oncogene and suppressor gene expression in the hamster kidney: significance for estrogen carcinogenesis // *Cancer Res.* 1996. Vol. 56. P. 2616—2620.

Howell A., Clarke R. B., Anderson E. Oestrogens, Beatson, and endocrine therapy // *Endocrine-Related Cancer*. 1997. Vol. 4. P. 371—380.

Huang C. S., Chern H. D., Chang K. J., Cheng C. W., Hsu S. M., Chen C. Y. Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the estrogen-metabolizing genes CYP17, CYP1A1, and COMT: a multigenic study of cancer susceptibility // *Cancer Res.* 1999. Vol. 59. P. 4870—4875.

Huggins C. Two principles in endocrine therapy of cancers: hormone deprivation and hormone interference // *Cancer Res.* 1965. Vol. 25. P. 1163—1167.

Huggins C., Stevens R. E., Hodges C. V. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland // *Arch. Surg.* 1941. Vol. 43. P. 209—223.

Huggins C., Grand L. C., Brillantes F. P. Mammary cancer induced by a single feeding of polynuclear hydrocarbons and its suppression // *Nature*. 1961. Vol. 189. P. 204—207.

IARC Monographs series on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some pharmaceutical drugs. Lyon, 1996. Vol. 66. P. 253—388.

IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Hormonal contraception and post-menopausal hormonal therapy. IARC. Lyon, 1999. Vol. 72. 660 p.

Iivasmaki V., Voutilainen R. Growth factors and cytokines as messengers of hormonal effects // *Duodecim*. 1994. Vol. 110. P. 949—957.

Inano H., Yamanouchi H., Suzuki K., Onoda M., Wakabayashi K. Estradiol-17 β as an initiation modifier for radiation-induced mammary tumorigenesis of rats ovariectomized before puberty // *Carcinogenesis*. 1995. Vol. 16. P. 1871—1877.

Ishibe N., Hankinson S. E., Colditz G. A., Spiegelman D., Willett W. C., Hunter D. J. Cigarette smoking, cytochrome P450 1A1 polymorphisms, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58. P. 667—671.

Jellinck P. H. The relation of chemical carcinogens to steroid metabolism // *Can. Cancer Conf.* 1966. Vol. 6. P. 124—142.

Jeng M.-H., Shupnik M. A., Bender T. P., Santen R. J. Estrogen receptor expression and function in long-term estrogen-deprived human breast cancer cells // *Endocrinology*. 1998. Vol. 139. P. 4164—4174.

Jernstrom H., Johannsson O., Borg A., Olsson H. BRCA1-positive patients are small for gestational age compared with their unaffected relatives // *Eur. J. Cancer*. 1998. Vol. 34. P. 368—371.

Jordan V. C. Long-term tamoxifen treatment for breast cancer. Madison: Univ. Wisconsin Press, 1994. 289 p.

Jordan V. C., Morrow M. Prevention of breast cancer with antiestrogens // *Endocrine Rev.* 1999. Vol. 20. P. 253—275.

Kadohama N., Shintai K., Osawa Y. Tobacco alkaloid derivatives as inhibitors of breast cancer aromatase // *Cancer Lett.* 1993. Vol. 75. P. 175—182.

Kahn R. C., Smith R. J., Chin W. W. Mechanism of action of hormones that act at the cell surface // *Williams textbook of endocrinology* / Ed. by J. D. Wilson etc. Philadelphia: W. B. Saunders Comp., 1998. P. 95—107.

Kaklamani V. G., Linos A., Kaldamani E., Markaki I., Mantzoros C. Age, sex, and smoking are predictors of circulating IGF and IGF-binding protein 3 // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 813—817.

Kastan M. B. Molecular biology of cancer: the cell cycle // *Cancer: Principles and practice of oncology*. 5th ed. / Ed. by V. T. De Vita, Jr. etc. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ., 1997. P. 121—134.

Kato S., Endoh H., Masuhiro Y., Chambon P. Activation of estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase // *Science*. 1997. Vol. 270. P. 1491—1497.

Katzenellenbogen J. A., O'Malley B. W., Katzenellenbogen B. S. Tripartite steroid hormone receptor pharmacology: interaction with multiple effector sites as a basis for the cell- and promoter-specific action of these hormones // *Mol. Endocrinol.* 1996. Vol. 10. P. 119—131.

Kaupilla A. Oestrogen and estrogen receptors as prognostic indicators in endometrial cancer // *Acta Oncol.* 1989. Vol. 28. P. 561—566.

Keith I. H. Environmental endocrine disruptors. New York: J. Wiley and Sons, 1997. 142 p.

Kelloff G. J., Lubet R. A., Lieberman R., Sigman C. C. Aromatase inhibitors as potential cancer chemopreventives // *Cancer Epidemiol., Biomark. and Prevent.* 1998. Vol. 7. P. 65—78.

Key T. J. Hormones and cancer in humans // *Mutat. Res.* 1995. Vol. 333. P. 59—67.

Khan S. A., Rogers M. A. M., Khurana K. K., Meguid M. M., Numan P. J. Estrogen receptor expression in benign breast epithelium and breast cancer risk // *J. Nat. Cancer Inst.* 1998. Vol. 90. P. 37—42.

Kiess W., Gallaher B. Hormonal control of programmed cell death/apoptosis // *Eur. J. Endocrinol.* 1998. Vol. 138. P. 482—491.

Killick S., Eyong E., Elstein M. Ovarian follicular development in oral contraceptive cycles // *Fertil. and Steril.* 1987. Vol. 48. P. 409—413.

King M. M., Hollingsworth A., Cuzick J., Garner R. C. The detection of adducts in human cervix tissue DNA using ³²P-postlabelling: a study of the relationship with smoking history and oral contraceptive use // *Carcinogenesis.* 1994. Vol. 15. P. 1097—1100.

Kinzler K. W., Vogelstein B. Life (and death) in a malignant tumour // *Nature.* 1996. Vol. 379. P. 19—20.

Kinzler K. W., Vogelstein B. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill, 1998. 423 p.

Kirkwood T. B., Kowald A. Network theory of aging // *Exp. Gerontol.* 1997. Vol. 32. P. 395—399.

Klapper L. N., Kirschbaum M. H., Sela M., Yarden Y. Biochemical and clinical implications of the erbB/HER signaling network of growth factor receptors // *Adv. Cancer Res.* 2000. Vol. 77. P. 25—79.

Kliwer S. A., Lehmann J. M., Willson T. M. Orphan nuclear receptors: shifting endocrinology into reverse // *Science.* 1999. Vol. 284. P. 757—761.

Kruse U., Iacovoni J. S., Goller M., Vogt P. K. Hormone-regutable neoplastic transformation induced by a Jun-estrogen receptor chimera // *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA).* 1997. Vol. 94. P. 12396—12400.

Kubota T., Koshizuka K., Williamson E. Ligand for peroxisome proliferator-activated receptor- γ (troglitazone) has potent antitumor effect against human prostate cancer both in vitro and in vivo // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58. P. 3344—3352.

Lacassagne A. Apparition de cancers de la mammelle chez la souris male, soumis a des injections de folliculine // *Compt. Rendues Acad. Sci. Ser. III.* 1932. Vol. 195. P. 630—632.

Lairmore T. C., Wells S. A. Molecular biology of endocrine tumors // *Cancer: Principles and practice of oncology.* 5th ed. / Ed. by V. T. De Vita, Jr. etc. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ., 1997. P. 1617—1623.

Lane M. A., Ingram D. I., Roth G. S. Beyond the rodent model: caloric restriction in rhesus monkeys // *Age.* 1997. Vol. 20. P. 45—56.

Lang F., Busch G. L., Veolkl H. The diversity of volume regulatory mechanisms and their clinical significance // *Cell Physiol. and Biochem.* 1998. Vol. 8. P. 1—45.

Lange C. A., Richer J. K., Horwitz K. B. Hypothesis: progesterone primes breast cancer cells for cross-talk with proliferative or antiproliferative signals // *Mol. Endocrinol.* 1999. Vol. 13. P. 829—836.

- Lathrop A. B. C., Loeb L.** Further investigation on the origins of tumors in mice. III. On the part played by internal secretion in the spontaneous development of tumors // *J. Cancer Res.* 1916. Vol. 1. P. 1—19.
- Lavigne J. A., Helzlsouer K. J., Huang H.-Y., Strickland P. T., Bell D. A., Comstock G. W., Yager J. D.** An association between the allele coding for a low activity variant of catechol-o-methyltransferase and the risk for breast cancer // *Cancer Res.* 1997. Vol. 57. P. 5493—5497.
- Lawrence J. A., Merino M. J., Simpson J. F., Manrow R. E., Page D. L.** A high-risk lesion for invasive breast cancer, ductal carcinoma in situ, exhibits frequent overexpression of retinoid X receptor // *Cancer Epidemiol., Biomark. and Prevent.* 1998. Vol. 7. P. 29—35.
- Lawson J. S., Field A. S., Champion S., Tran D., Ishikura H., Trichopoulos D.** Low oestrogen receptor α expression in normal breast cancer incidence in Japan // *Lancet.* 1999. Vol. 352. P. 1787—1788.
- Lee C. S., de Fazio A., Ormandy C. J., Sutherland R. L.** Inverse regulation of oestrogen receptor and epidermal growth factor receptor gene expression in MCF-7 breast cancer cells treated with phorbol ester // *J. Steroid Biochem. and Mol. Biol.* 1996. Vol. 58. P. 267—275.
- Leisering W. M., Breslow N. E., Evans I. E., Coppes M., Grundy P.** Increased birth weights of National Wilm's Tumor Study patients suggest a growth factor excess // *Cancer Res.* 1994. Vol. 54. P. 4680—4683.
- Lemon H. M., Heidel J. W., Rodriguez-Sierra J. F.** Increased catechol estrogen metabolism as a risk factor for nonfamilial breast cancer // *Cancer.* 1992. Vol. 69. P. 457—465.
- Lengauer C., Kinzler K. W., Vogelstein B.** Genetic instabilities in human cancers // *Nature.* 1998. Vol. 396. P. 643—649.
- Leuthauser S. W. C., Guernsey D. L.** Thyroid hormone affects the expression of neoplastic transformation induced by DNA-transfection // *Cancer Lett.* 1987. Vol. 35. P. 321—326.
- Lever A. F., Hole D. J., Gillis C. R.** Do inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme protect against risk of cancer? // *Lancet.* 1998. Vol. 352. P. 179—184.
- Leygue E., Dotzlaw H., Watson P. H., Murphy L. C.** Expression of estrogen receptors α and β in human breast tissue // *Cancer Res.* 1999a. Vol. 59. P. 1175—1179.
- Leygue E., Dotzlaw H., Watson P. H., Murphy L. C.** Altered expression of exon 6 deleted progesterone receptor variant mRNA between normal human breast and breast tumor tissues // *Brit. J. Cancer.* 1999b. Vol. 80. P. 379—383.
- Li D., Dragan Y., Jordan V. C., Wang M., Pitot H.** Effects of chronic administration of tamoxifen and toremifene on DNA adducts in rat liver, kidney, and uterus // *Cancer Res.* 1997. Vol. 57. P. 1438—1441.
- Li J. J., Li S. A.** Estrogen carcinogenesis in hamster tissues: a critical review // *Endocrine Rev.* 1990. Vol. 11. P. 524—531.
- Li J. J., Li S. A., Oberley T. D., Parsons J. A.** Carcinogenic activities of various steroidal and nonsteroidal estrogens in the hamster kidney: relation to hormonal activity and cell proliferation // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55. P. 4347—4351.
- Li S. A., Xue Y., Xie Q., Li C. I., Li J. J.** Serum and tissue levels of estradiol during estrogen-induced renal tumorigenesis in the Syrian hamster // *J. Steroid Biochem. and Mol. Biol.* 1994. Vol. 48. P. 283—286.
- Liehr J. G.** Mechanism of metabolic activation and inactivation of catechol estrogens: a basis of genotoxicity // *Polycycl. Arom. Compounds.* 1994. Vol. 6. P. 229—239.

Liehr J. G. Hormone-associated cancer: mechanistic similarities between human breast cancer and estrogen-induced kidney carcinogenesis in hamsters // *Environ. Health Perspect.* 1997. Vol. 105, suppl. 3. P. 565—569.

Liehr J. G., Ricci M. J. 4-hydroxylation of estrogens as marker of human mammary tumors // *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*. 1996. Vol. 93. P. 3294—3296.

Liehr J. G., Avitts T. A., Randerath E., Randerath K. Estrogen-induced endogenous DNA adduction: possible mechanism of hormonal cancer // *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*. 1986. Vol. 83. P. 5301—5305.

Liehr J. G., Roy D., Gladek A. Mechanism of inhibition of estrogen-induced renal carcinogenesis in male Syrian hamsters by vitamin C // *Carcinogenesis*. 1989. Vol. 10. P. 1983—1988.

Liehr J. G., Ricci M. J., Jefcoate C. R., Hannigan E. V., Hokanson J. A., Zhu B. T. 4-hydroxylation of estradiol by human uterine myometrium and myoma microsomes: implications for the mechanism of uterine tumorigenesis // *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*. 1995. Vol. 92. P. 9220—9224.

Lijinsky W. Modulating effects of hormones on carcinogenesis // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1996. Vol. 394. P. 57—76.

Lindor N. M., Greene M. H., and the Mayo Familial Cancer Program. The concise handbook of family cancer syndromes // *J. Nat. Cancer Inst.* 1998. Vol. 90. P. 1040—1071.

Lingeman C. H. Hormones and hormonomimetic compounds in the etiology of cancer // *Carcinogenic hormones* / Ed. by C. H. Lingeman. Berlin etc.: Springer, 1979. P. 1—48.

Lippman S. M., Brown P. H. Tamoxifen prevention of breast cancer: an instance of the fingerpost // *J. Nat. Cancer Inst.* 1999. Vol. 91. P. 1809—1819.

Lippman M. E., Dickson R. B. Mechanisms of normal and malignant breast epithelial growth regulation // *J. Steroid Biochem.* 1989. Vol. 34. P. 107—121.

Lipschutz A. Steroid hormones and tumors. Baltimore: Williams and Wilkins Publ., 1950. 157 p.

Lipschutz A. Steroid homeostasis, hypophysis and tumorigenesis. Cambridge: W. Heffner and Sons, 1957. 212 p.

(**Lipschutz A.**) Липшютц А. Роль гормональных расстройств в происхождении опухолей // *Вопр. онкол.* 1970. Т. 16 (6). С. 94—104.

Lloyd R. V. Endocrine pathology. New York: Springer, 1990. 275 p.

Loeb L. Internal secretions as a factors in the origin of tumors // *J. Med. Res.* 1919. Vol. 40. P. 477—479.

Lonning P. E., Johannesen D. C., Adlercreutz H. Influence of tamoxifen on sex hormones, gonadotropins and sex hormone binding globulin in postmenopausal breast cancer patients // *J. Steroid Biochem. and Mol. Biol.* 1995. Vol. 52. P. 491—496.

Lunn R. M., Bell D. A., Mohler J. L., Taylor J. A. Prostate cancer risk and polymorphism in 17-hydroxylase (CYP17) and steroid reductase (SRD5A2) // *Carcinogenesis*. 1999. Vol. 20. P. 1727—1731.

Lupulescu A. The role of hormones, growth factors and vitamins in carcinogenesis // *Crit. Rev. Oncol. and Hematol.* 1996. Vol. 23. P. 95—130.

Lutz W. K., Maier P. Genotoxic and epigenetic chemical carcinogenesis — one process, different mechanisms // *Trends Pharmacol. Sci. Rev.* 1988. Vol. 9. P. 322—326.

Magriples U., Naftolin F., Schwartz P. E. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients // *J. Clin. Oncol.* 1993. Vol. 11. P. 485—490.

Malins D. C., Polisaar N. L., Schaefer S., Su J., Vinson M. A unified theory of carcinogenesis based on order-disorder transitions in DNA structure as studied in the human ovary and breast // *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*. 1998. Vol. 95. P. 7637—7642.

Mangelsdorf D. J., Thummel C., Beato M. The nuclear receptor superfamily: the second decade // *Cell*. 1995. Vol. 83. P. 835—843.

Mannisto S., Pietinen P., Uusitupa M. Body-size indicators and risk of breast cancer according to menopause and estrogen-receptor status // *Int. J. Cancer*. 1996. Vol. 68. P. 8—13.

McIntosh L. J., Sapolsky R. M. Glucocorticoids may enhance oxygen radical-mediated neurotoxicity // *Neurotoxicology*. 1996. Vol. 17. P. 873—882.

McMahon B., Cole P., Brown J. Etiology of human breast cancer: a review // *J. Nat. Cancer Inst.* 1973. Vol. 50. P. 21—42.

McMahon B., Brown J., Cole P. Urine oestrogen profiles of Asian and North American women // *Int. J. Cancer*. 1974. Vol. 14. P. 161—167.

Meek M. D., Finch G. L. Diluted mainstream cigarette smoke condensates activate estrogen receptor and aryl hydrocarbon receptor-mediated gene transcription // *Environm. Res.* 1999. Vol. 80. P. 9—17.

Meilahn E. N., De Stavola B., Allen D. S., Fentiman I., Bradlow H. L., Sepkovic D. W., Kuller L. H. Do urinary oestrogen metabolites predict breast cancer? Guensey III cohort follow-up // *Brit. J. Cancer*. 1998. Vol. 78. P. 1250—1255.

Melnick R. L., Kohn M. C., Portier C. J. Implications for risk assessment of suggested nongenotoxic mechanisms of chemical carcinogenesis // *Environ. Health Perspect.* 1996. Vol. 104, suppl. 1. P. 123—134.

Metzler M. Diethylstilbestrol: evidence for metabolic activation in man, rat, hamster // *Nat. Cancer Inst. Monograph*. 1979. Vol. 51. P. 73—76.

Metzler M., Pfeiffer E. Effects of estrogens on microtubule polymerization in vitro: correlation with estrogenicity // *Environ. Health Perspect.* 1995. Vol. 103, suppl. 70. P. 21—22.

Michels K., Trichopoulos D., Robins J. M., Rosner B. A., Willett W. C. Birthweight as a risk factor for breast cancer // *Lancet*. 1996. Vol. 348. P. 1542—1546.

Michnovicz J. J., Herschcopf R. J., Nagamura H. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking // *New Engl. J. Med.* 1986. Vol. 315. P. 1305—1309.

Miller W. R. Estrogen and breast cancer. Austin: R. G. Landes Comp., 1996. 207 p.

Millikan R. C., Pittman G. S., Tse C. K., Duell E., Newman B., Savitz D., Bell D. A. Catechol-O-methyltransferase and breast cancer risk // *Carcinogenesis*. 1998. Vol. 19. P. 1943—1947.

Montesano R., Hainaut P., Hall J. Chemical-induced genetic alterations in human cancers: relevance to aetiology and pathogenesis // *Eur. J. Cancer Prevent.* 1996. Vol. 5. P. 392—393.

Moolgavkar S. H. Hormones and multistage carcinogenesis // *Cancer Surv.* 1986. Vol. 5. P. 635—648.

Mor G., Yue W., Santen R. J., Gutierrez L., Eliza M., Berstein L., Harada N., Wang J., Lysiak J., Diano S., Naftolin F. Macrophages, estrogen and the microenvironment of breast cancer // *J. Steroid Biochem. and Mol. Biol.* 1998. Vol. 67. P. 403—411.

Moutsatsou P., Kassi E., Creatsas G., Sekeris C. E. Detection of oestrogen receptor variants in endometrium, myometrium, leiomyoma and peripheral

blood mononuclear cells: comparison to variants present in breast cancer // *J. Cancer Res. and Clin. Oncol.* 1998. Vol. 124. P. 478—484.

Muhlbock O., Boot L. M. Induction of mammary cancer in mice without the mammary tumor agent by isografts of hypophyses // *Cancer Res.* 1959. Vol. 19. P. 402—412.

(Muhlbock O., Boot L.) Мюльбок О., Боот Л. Механизм гормонального канцерогенеза // *Механизмы канцерогенеза: Пер. с англ. М.: Изд-во иностр. лит., 1961. С. 113—127.*

Mullaart E., Boerrigter M. E., Vijg J. Age-dependent accumulation of alkali-labile sites in DNA of post-mitotic but not in that of mitotic rat liver cells // *Mech. Ageing Develop.* 1988. Vol. 45. P. 41—49.

Murphy L. C., Wang M., Coutt A., Dotzlaw H. Novel mutations in the estrogen receptor messenger RNA in human breast cancers // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* 1996. Vol. 81. P. 1420—1427.

Murphy L. J. Hormones, insulin-like growth factors, and their binding proteins in the female reproductive tract // *Hormones and growth factors in development and neoplasia* / Ed. by R. B. Dickson, D. S. Salomon. New York: Wiley-Liss Inc., 1998. P. 229—238.

Nagai M. A., Marques L. A., Yamamoto L., Fujijama C. T., Brentani M. M. Estrogen and progesterone receptor mRNA levels in primary breast cancer: association with patient survival and other clinical and tumor features // *Int. J. Cancer.* 1994. Vol. 59. P. 351—356.

Nagamani M., Hannigan E. V., Tung D., Stuart C. A. Hyperinsulinemia and stromal luteinization of the ovaries in postmenopausal women with endometrial cancer // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* 1988. Vol. 67. P. 144—148.

Nagata C., Takatsuka N., Inaba S., Kawakami N., Shimizu H. Effect of soy milk consumption on serum estrogen concentrations in premenopausal Japanese women // *J. Nat. Cancer Inst.* 1998. Vol. 90. P. 1830—1835.

Nedelcheva Kristensen V. N., Andersen T. I., Lindblom A., Erikstein B., Magnus P., Borresen-Dale A.-L. A rare CYP19 (aromatase) variant may increase the risk of breast cancer // *Pharmacogenetics.* 1998. Vol. 8. P. 43—48.

Nehbrass D., Klimek F., Bannash P. Overexpression of insulin receptor substrate-1 emerges early in hepatocarcinogenesis // *Amer. J. Pathol.* 1998. Vol. 152. P. 341—346.

Ness R. B., Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer // *J. Nat. Cancer Inst.* 1999. Vol. 91. P. 1459—1467.

Nestler J. E. Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* 1993. Vol. 76. P. 273—275.

Newbold R. R., Liehr J. G. Induction of uterine adenocarcinoma in CD-1 mice by catechol estrogens // *Cancer Res.* 2000. Vol. 50. P. 235—237.

Newbold R. R., Bullock B. C., McLachlan J. A. Uterine adenocarcinoma in mice following developmental treatment with estrogens: a model for hormonal carcinogenesis // *Cancer Res.* 1990. Vol. 50. P. 7677—7681.

Noguchi Y. Insulin resistance in cancer patients is associated with enhanced tumor necrosis factor- α expression in skeletal muscle // *Biochem. and Biophys. Res. Comm.* 1998. Vol. 253. P. 887—892.

Nurse P. Checkpoints pathways come of age // *Cell.* 1997. Vol. 91. P. 865—867.

O'Malley B. W. Thirty years of steroid hormone action: personal recollections of investigator // *Steroids.* 1995. Vol. 60. P. 490—498.

O'Regan R. M., Jordan V. C. Re: Effects of the antiestrogens tamoxifen, toremifene, and ICI 182780 on endometrial cancer growth // *J. Nat. Cancer Inst.* 1999. Vol. 91. P. 722—723.

Orentreich P., Brind J. L., Rizer R. L., Vogelmann J. H. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* 1984. Vol. 59. P. 551—555.

Osborne M. P., Bradlow H. L., Wong G. Y. C., Telang N. T. Upregulation of estradiol C16 α -hydroxylation in human breast tissue: a potential biomarker of breast cancer risk // *J. Nat. Cancer Inst.* 1993. Vol. 85. P. 1917—1920.

Palmlund I. To cell from environment // *Cellular and molecular mechanisms of hormonal carcinogenesis: environmental influences* / Ed. by J. Huff etc. New York: John Wiley and Sons Inc. Publ., 1996. P. 425—445.

Pathak D. N., Pongracs K., Bodell W. J. Activation of 4-hydroxytamoxifen and the tamoxifen derivative metabolite E by uterine peroxidase to form DNA adducts: comparison with DNA adducts formed in the uterus of Sprague-Dawley rats treated with tamoxifen // *Carcinogenesis*. 1996. Vol. 17. P. 1785—1790.

Phillips D., Hewer A., Grover P. L., Poon G. K., Carmichael P. L. Tamoxifen does not form detectable DNA adducts in white blood cells of breast cancer patients // *Carcinogenesis*. 1996. Vol. 17. P. 1149—1152.

Pienta K. J., Esper P. S. Risk factors for prostate cancer // *Ann. Int. Med.* 1993. Vol. 118. P. 793—803.

Pike M. C. Endogenous hormones // *Cancer risk and prevention*. Oxford: Oxford Press, 1987. P. 195—210.

Pitot H. C. Aging and cancer: some general thoughts // *J. Gerontol.* 1989. Vol. 44. P. 5—9.

Polymeropoulos M. H., Xiaoh H., Rath D. S., Merrill C. R. Tetranucleotide repeat polymorphism at the human aromatase cytochrome P450 gene (CYP19) // *Nucl. Acids Res.* 1991. Vol. 19. P. 195.

Poretzky L., Cataldo N. A., Rosenwaks Z., Guidice L. C. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease // *Endocrine Rev.* 1999. Vol. 20. P. 535—582.

Potischman N., Hoover R. N., Brinton L. A., Siiteri P., Lurain J. R. Study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer // *J. Nat. Cancer Inst.* 1996. Vol. 88. P. 1127—1135.

Potter J. Colorectal cancer: molecules and populations // *J. Nat. Cancer Inst.* 1999. Vol. 91. P. 916—932.

Pratt S. E., Pollak M. N. IGF-binding protein 3 inhibits estrogen-stimulated breast cancer cell proliferation // *Biochem. and Biophys. Res. Comm.* 1994. Vol. 198. P. 292—297.

Preston-Martin S., Pike M. C., Ross R. K., Jones P. A., Henderson B. E. Increased cell division as a cause of human cancer // *Cancer Res.* 1990. Vol. 50. P. 7415—7421.

Probst-Hensch N. M., Ingles S. A., Diep A. T., Haile R. W., Stanczyk F. Z., Kolonel L. N., Henderson B. E. Aromatase and breast cancer susceptibility // *Endocrine-Related Cancer*. 1999. Vol. 6. P. 165—173.

Purohit V. Moderate alcohol consumption and estrogen levels in postmenopausal women: a review // *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 1998. Vol. 22. P. 994—997.

Ramel C. Genotoxic and nongenotoxic carcinogens: mechanisms of action and testing strategies // *Mechanisms of carcinogenesis and risk identification*. Lyon, 1992. P. 195—209. (IARC Sci. Publ.; N 104).

Randerath K., Liehr J. G., Gladek A., Randerath E. Use of the ^{32}P -post-labelling assay to study transplacental carcinogens and transplacental carcinogenesis // *Perinatal and multigeneration carcinogenesis* / Ed. by N. Napalkov etc. IARC Sci. Publ. N 96. Lyon, 1989. P. 189—206. (IARC Sci. Publ.; N 96).

Randerath K., Li D., Moorthy B., Randerath E. I-compounds — endogenous DNA markers of mutational status, ageing, tumor promotion and carcinogenesis // IARC Sci. Publ. 1993. N 124. P. 157—165.

Rao B. R., Slotman B. J. Endocrine factors in common epithelial ovarian cancer // *Endocrine Rev.* 1991. Vol. 12. P. 14—26.

Reaven G. Pathophysiology of insulin resistance in human disease // *Physiol. Rev.* 1995. Vol. 75. P. 473—486.

Reddy B. S. Novel approaches to prevention of colon cancer // *Proc. Int. Conf. on Diet and Prevention of Cancer.* Tampere, Finland, 1999. P. 43—45.

Reiter R. J. Antioxidant actions of melatonin // *Adv. Pharmacol.* 1997. Vol. 38. P. 103—117.

Revelli A., Massobrio M., Tesarik J. Nongenomic actions of steroid hormones in reproductive tissues // *Endocrine Rev.* 1998. Vol. 19. P. 3—17.

Reynolds R. K., Hu C., Baker V. V. Transforming growth factor- α and insulin-like growth factor-I, but not epidermal growth factor, elicit autocrine stimulation of mitogenesis in endometrial cancer cell lines // *Gynecol. Oncol.* 1998. Vol. 70. P. 202—209.

Risch H. A. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone // *J. Nat. Cancer Inst.* 1998. Vol. 90. P. 1774—1786.

Ross R. K. Overall perspectives regarding breast cancer risk from exogenous HRT // *Obstet. and Gynecol. Surv.* 1998. Vol. 53, suppl. P. S16—S18.

Ross R. K., Pike M. C., Coetzee G. A., Reichardt J. K. V., Kolonel L. N., Henderson B. E. Androgen metabolism and prostate cancer: establishing a model of genetic susceptibility // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58. P. 4497—4504.

Ruijter E., VandeKaa C., Miller G., Ruiter D., Schalken J. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma // *Cancer Res.* 1999. Vol. 20. P. 22—45.

Russo J., Russo I. H. Differentiation and breast cancer // *Medicina (B. Aires).* 1997. Vol. 57, suppl. 2. P. 81—91.

Rutanen E.-M., Nyman T., Lehtovirta P., Ammala M., Pekonen F. Suppressed expression of insulin-like growth factor binding protein-1 mRNA in the endometrium: a molecular mechanism associating endometrial cancer with its risk factors // *Int. J. Cancer.* 1994. Vol. 59. P. 307—312.

Safe S. H., McDougal A. Environmental factors and breast cancer // *Endocrine-Related Cancer.* 1997. Vol. 4. P. 113—123.

Santen R. J. Biological basis of the carcinogenic effects of estrogens // *Obstet. and Gynecol. Surv.* 1998. Vol. 53, suppl. P. S18—S21.

Santen R. J., Petroni G. R. Relative versus attributable risk of breast cancer from estrogen replacement therapy // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* 1999. Vol. 84. P. 1875—1881.

Santen R. J., Pritchard K., Burger H. The consensus conference on treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer // *Obstet. and Gynecol. Surv.* 1998. Vol. 53, suppl. P. S1—S75.

Sato M., Rippey M. K., Bryant H. U. Raloxifene, tamoxifen, nafoxidine estrogen effects on reproductive and nonreproductive tissues in ovariectomized rats // *FASEB J.* 1996. Vol. 10. P. 905—912.

- Scanlon P. D., Raymond F. A., Weinschilbourn R. M. Catechol-O-methyltransferase: thermolabile enzyme in erythrocytes of subjects homozygous for allele for low activity // *Science*. 1979. Vol. 203. P. 63—65.
- Schairer C., Lubin J., Troisi R., Sturgeon S., Brinton L., Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk // *JAMA*. 2000. Vol. 283. P. 485—491.
- Schinzinger A. Über Carcinomae Mammae // *Zent. Org. Gesamte Chir*. 1889. Bd 29. S. 55—57.
- Schoen R. E., Tangen C. M., Kuller L. H., Burke G. I., Savage P. J. Increased blood glucose and insulin, body size, and incidental colorectal cancer // *J. Nat. Cancer Inst*. 1999. Vol. 91. P. 1147—1154.
- Schrag D., Kuntz K., Garber J., Weeks J. C. Decision analysis — effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 and BRCA2 mutations // *New Engl. J. Med*. 1997. Vol. 336. P. 1465—1471.
- Schwartz A. G., Whitcomb J. M., Nyce J. W. Dehydroepiandrosterone and structural analogs: a new class of cancer chemopreventive agents // *Adv. Cancer Res*. 1988. Vol. 51. P. 391—394.
- Segaloff A., Gordon D., Carabasi R. A., Murison P. J. Hormones and hormone therapy in cancer of the breast. Effect on clinical course and hormonal excretion // *Cancer*. 1954. Vol. 7. P. 758—768.
- Sharma M. Chemoprevention of hormonal-induced carcinogenesis by antioxidants // *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res*. 1999. Vol. 40. P. 652.
- Shay J. W. Toward identifying a cellular determinant of telomerase repression // *J. Nat. Cancer Inst*. 1999. Vol. 91. P. 4—5.
- Shimkin M. B. Contrary to nature / U. S. Dpt. Health, Education and Welfare. Publ. N 79—720. 1977. 498 p.
- Shimomura M., Higashi S., Mizumoto R. ³²P-postlabeling of DNA adducts in rats during estrogen-induced hepatocarcinogenesis and effect of tamoxifen on DNA adduct level // *Jap. J. Cancer Res*. 1992. Vol. 83. P. 438—444.
- Siegelmann-Danieli N., Buetow K. H. Constitutional genetic variation at the human aromatase gene (CYP19) and breast cancer risk // *Brit. J. Cancer*. 1999. Vol. 79. P. 456—463.
- Snieder H., MacGregor A. J., Spector T. D. Genes control the cessation of a woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol*. 1998. Vol. 83. P. 1875—1880.
- Sommers S. C., Teloh H. A. Ovarian stromal hyperplasia in breast cancer // *Arch. Pathol*. 1952. Vol. 53. P. 160—166.
- Soule H. D., McGrath C. M. Estrogen-responsive proliferation of clonal human breast cancer cells in athymic mice // *Cancer Lett*. 1980. Vol. 10. P. 177—189.
- Soule H. D., Vazquez A., Long A., Brennan M. A human cell line from a pleural effusion derived from a breast carcinoma // *J. Nat. Cancer Inst*. 1973. Vol. 51. P. 1409—1413.
- Spada A., Lania A., Ballare E. G protein abnormalities in pituitary adenomas // *Molec. Cell. Endocrinol*. 1998. Vol. 142. P. 1—14.
- Speirs V., Parkes A. T., Kerin M., Atkin S. L. Coexpression of estrogen receptors α and β : poor prognostic marker in human breast cancer? // *Cancer Res*. 1999. Vol. 59. P. 525—528.
- Spicer M. C., Pike M. C. Sex steroids and breast cancer prevention // *Nat. Cancer Inst. Monograph*. 1994. Vol. 16. P. 137—147.

Spillman M. A., Bowcock A. M. BRCA1 and BRCA2 mRNA levels are coordinately elevated in human breast cancer cell lines in response to estrogens // *Oncogene*. 1996. Vol. 13. P. 1639—1645.

Spink D. C., Spink B. C., Cao J. Q., Sutter T. Differential expression of CYP1A1 and CYP1B1 in human breast epithelial cells and breast tumor cells // *Carcinogenesis*. 1998. Vol. 19. P. 291—298.

Sporn M. B. The war on cancer // *Lancet*. 1996. Vol. 347. P. 1377—1381.

Sporn M. B., Roberts A. Peptide growth factors are multifunctional // *Nature*. 1988. Vol. 332. P. 217—219.

Steiner M. S. Review of peptide growth factors in benign prostatic hyperplasia and urological malignancy // *J. Urol.* 1995. Vol. 153. P. 1085—1096.

Stevens R. G., Davis S., Thomas D. B., Anderson L. E. Electric power, pineal function, and the risk of breast cancer // *FASEB J.* 1992. Vol. 6. P. 853—860.

Stoll B. Essential fatty acids, insulin resistance, and breast cancer risk // *Nutr. Cancer*. 1998. Vol. 31. P. 72—77.

Strehler B. L. Genetic instability as the primary cause of human aging // *Exp. Gerontol.* 1986. Vol. 21. P. 283—319.

Taioli E., Wynder E. L. Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women // *J. Nat. Cancer Inst.* 1994. Vol. 86. P. 869—870.

Taioli E., Trachman J., Chen X., Toniolo P., Garte S. J. A CYP1A1 restriction fragment length polymorphism is associated with breast cancer in African-American women // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55. P. 3757—3758.

Taylor H. C., Becker W. F. Carcinoma corpus uteri: etiological factors and end-results of treatment // *Surg. Gynecol. and Obstet.* 1947. Vol. 84. P. 129—139.

Tekmal R. R., Durgam V. R. A novel in vitro and in vivo breast cancer model for testing inhibitors of estrogen biosynthesis and its action using mammary tumor cells with an activated int-5/aromatase gene // *Cancer Lett.* 1997. Vol. 118. P. 21—28.

Telang N. T., Suto A., Wong G. Y., Osborne M. P., Bradlow H. I. Induction by estrogen metabolite 16 α -hydroxyestrone of genotoxic damage and aberrant proliferation in mouse mammary epithelial cells // *J. Nat. Cancer Inst.* 1992. Vol. 84. P. 634—638.

Tham D. M., Gardner C. D., Haskell W. L. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of evidences // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* 1998. Vol. 83. P. 2223—2235.

Thompson P. A., Shields P. G., Freudenheim J. L., Stone A., Vena J. E., Marshall J. R., Ambrosone C. B. Genetic polymorphisms in catechol-O-methyltransferase, menopausal status, and breast cancer risk // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58. P. 2107—2110.

Thordarson G., Jin E., Guzman R. C., Swanson S. M., Nandi S. Refractoriness to mammary tumorigenesis in parous rats: is it caused by persistent changes in the hormonal environment or permanent biochemical alterations in the mammary epithelia // *Carcinogenesis*. 1995. Vol. 16. P. 2847—2853.

Tibbing G., Eriksson M., Cnattingius S., Ekblom E. High birth weight as a predictor of prostate cancer risk // *Epidemiology*. 1995. Vol. 6. P. 423—424.

Tomlinson I. P., Nowell M. R., Bodmer W. F. The mutation rate and cancer // *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*. 1996. Vol. 93. P. 14800—14803.

Toniolo P. G., Levitz M., Zeleniuch-Jackquotte A., Banerjee S., Pasternak B. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women // *J. Nat. Cancer Inst.* 1995. Vol. 87. P. 190—197.

Trichopoulos D. Hypothesis: does breast cancer originate in utero // *Lancet*. 1990. Vol. 335. P. 939—940.

Tritscher A. M., Seacat A. M., Yager J. D., Groopman J. D., Miller B. D., Bell D., Sutter T. R., Lucier G. W. Increased oxidative DNA damage in livers of TCDD treated intact but not ovariectomized rats // *Cancer Lett*. 1996. Vol. 98. P. 219—225.

Tritz D., Pieretti M., Turner S., Powell D. Loss of heterozygosity in usual and special variant carcinomas of the endometrium // *Hum. Pathol*. 1997. Vol. 28. P. 607—612.

Tsai M.-J., Clark J., Schrader W. T., O'Malley B. W. Mechanisms of action of hormones that act as transcription-regulatory factors // *Williams textbook of endocrinology* / Ed. by J. D. Wilson etc. Philadelphia: W. B. Saunders Comp., 1998. P. 55—87.

Umar A., Kunkel T. A. DNA-replication fidelity: mismatch repair and genome instability in cancer cells // *Eur. J. Biochem*. 1996. Vol. 238. P. 297—307.

Vessey M. Exogenous hormones // *Cancer risk and prevention*. Oxford: Oxford Press, 1987. P. 166—194.

Vihko R., Apter D. Epidemiology of menarche in relation to breast cancer // *Cancer Surv*. 1986. Vol. 5. P. 562—571.

Waldum H. L., Brenna E., Sandvik A. K., Syversen U., Falkmer S. Hormones and carcinogenesis // *Endocrine-Related Cancer*. 1998. Vol. 5. P. 45—48.

Walker B. E. Animal models of prenatal exposure to diethylstilboestrol // *Perinatal and multigeneration carcinogenesis* / Ed. by N. Napalkov etc. Lyon, 1989. P. 349—364. (IARC Sci. Publ.; N 96).

Walker B. E. Tumors in female offspring of control and diethylstilbestrol-exposed mice fed high-fat diets // *J. Nat. Cancer Inst*. 1990. Vol. 82. P. 50—54.

Wei H. C., Cai Q. Y., Tian L. Q., Lebwohl M. Tamoxifen reduces endogenous and UV light-induced oxidative damage to DNA, lipid and protein in vitro and in vivo // *Carcinogenesis*. 1998. Vol. 19. P. 1013—1018.

Weiderpass E., Gridley G., Persson I., Nyren O., Ekblom A., Adami H. O. Risk of endometrial cancer in patients with diabetes mellitus // *Int. J. Cancer*. 1997. Vol. 71. P. 360—363.

Weiderpass E., Adami H.-O., Baron J. A., Magnusson I., Bergstrom R., Lindgren A., Correia N., Persson I. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins // *J. Nat. Cancer Inst*. 1999. Vol. 91. P. 1131—1137.

Weinberg R. A. How cancer arises // *Sci. Amer*. 1996. Vol. 275. P. 32—41.

Weindruch R., Sohal R. S. Caloric intake and aging // *New Engl. J. Med*. 1997. Vol. 337. P. 984—986.

Weinstein I. B. The origin of human cancer: molecular mechanisms of carcinogenesis and their implication for prevention and treatment // *Cancer Res*. 1988. Vol. 48. P. 4135—4143.

Weisburger J. H. Worldwide prevention of cancer and other chronic diseases based on knowledge of mechanisms // *Mutat. Res*. 1998. Vol. 402. P. 331—337.

Weisz J. Metabolism of estrogens by target cells: diversification and amplification of hormone action and the catechol estrogen hypothesis // *New biology of steroid hormones* / Ed. by R. B. Hochberg, F. Naftolin. New York: Raven Press, 1991. P. 101—112.

Welsch C. W. Host factors affecting the growth of carcinogen-induced rat mammary carcinomas: a review and tribute to Charles Brenton Huggins // *Cancer Res.* 1985. Vol. 45. P. 3415—3443.

Welsch J. A., Moberger B., Fornander T., Bennett W. P. Tamoxifen has a characteristic mutation spectrum in human endometrial cancers // *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 1997. Vol. 38. P. 450.

Weston A., Pan C. F., Bleiweiss I. J., Ksieski H. B., Roy N., Maloney N., Wolff M. S. CYP17 genotype and breast cancer risk // *Cancer Epidemiol., Biomark. and Prevent.* 1998. Vol. 7. P. 941—944.

Willett W. C., Trichopoulos D. Summary of the evidence: nutrition and cancer // *Cancer Causes Control.* 1996. Vol. 7. P. 178—180.

Willett W. C., Colditz G. A., Mueller N. E. Strategies for minimizing cancer risk // *Sci. Amer.* 1996. N 9 (September). P. 58—63.

Williams G. M., Whysner J. Epigenetic carcinogens: evaluation and risk assessment // *Exp. Toxicol. and Pathol.* 1996. Vol. 48. P. 189—195.

Williams G. M., Iatropoulos M. J., Karlsson S. Initiating activity of the anti-estrogen tamoxifen but not toremifene in rat liver // *Carcinogenesis.* 1996. Vol. 17. P. 552—557.

Williams J. A. Mechanisms in hormone secretion, action and response // *Basic and clinical endocrinology.* 2nd ed. / Ed. by F. S. Greenspan, P. H. Forsham. Los Altos, California: Lange Med. Publ. 1986. P. 1—20.

Wolff J. Die Lehre von der Krebskrankheit. Jena: Gustav Fischer, 1929. 314 S.

Wolff M. S., Toniolo P. G., Leel E. W., Rivera M., Dubin N. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer // *J. Nat. Cancer Inst.* 1993. Vol. 85. P. 648—652.

Wood W. B. Aging of *C. elegans*: mosaics and mechanisms // *Cell.* 1998. Vol. 95. P. 147—150.

Woods J. A. Exercise and resistance to neoplasia // *Can. J. Physiol. and Pharmacol.* 1998. Vol. 76. P. 581—588.

Wu A. H., Pike M. C., Stram D. O. Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer // *J. Nat. Cancer Inst.* 1999. Vol. 91. P. 529—534.

Wynder E. L., Fujita Y., Harriss R. E., Hirayama T., Hiyama T. Comparative epidemiology of cancer between the US and Japan // *Cancer.* 1991. Vol. 67. P. 746—763.

Yager J. D., Liehr J. G. Molecular mechanisms of oestrogen carcinogenesis // *Ann. Rev. Pharmacol. and Toxicol.* 1996. Vol. 36. P. 203—232.

Yager J. D., Zurlo J., Sewall C. H., Lucier G. W., He H. Growth stimulation followed by growth inhibition in livers of female rats treated with ethinyl estradiol // *Carcinogenesis.* 1994. Vol. 15. P. 2117—2123.

Yam D., Fink A., Mashiah A., BenHur E. Hyperinsulinemia in colon, stomach and breast cancer patients // *Cancer Lett.* 1996. Vol. 104. P. 129—132.

Yamagiwa K., Mizumoto R., Higashi S., Kato H., Tomida T., Uehara S., Ishida N. Alcohol ingestion enhances hepatocarcinogenesis by synthetic estrogen and progestin in the rat // *Cancer Detect. and Prevent.* 1994. Vol. 18. P. 103—114.

Yamasaki H., Ashby J., Bignami M. Nongenotoxic carcinogens: development of detection methods based on mechanisms: a European project // *Mutat. Res.* 1996. Vol. 353. P. 47—63.

Yoo J. Y., Lessor T., Hamburger A. W. Inhibition of cell proliferation by 17 β -estradiol and heregulin in estrogen receptor negative human breast carcinoma cell lines // *Breast Cancer Res. and Treatm.* 1998. Vol. 51. P. 71—82.

Yoshie Y., Ohshima H. Synergistic induction of DNA strand breakage by catechol-estrogen and nitric oxide: implications for hormonal carcinogenesis // *Free Radical Biol. and Med.* **1998.** Vol. 24. P. 341—348.

Young I.E., Kurian K.M., Annink C. A polymorphism in the CYP17 gene is associated with male breast cancer // *Brit. J. Cancer.* **1999.** Vol. 81. P. 141—143.

Yu C. L., Driggers P., Barreraa-Hernandez G., Cheng S. The tumor suppressor p53 is negative regulator of estrogen receptor signaling pathways // *Biochem. and Biophys. Res. Comm.* **1997.** Vol. 239. P. 617—620.

Zeleniuch-Jacquotte A., Toniolo P., Levitz M., Shore R.E., Koenig K. L., Banerjee S., Strax P., Pasternack B. S. Endogenous estrogens and risk of breast cancer by estrogen receptor status: a prospective study in postmenopausal women // *Cancer Epidemiol., Biomark. and Prevent.* **1995.** Vol. 4. P. 857—860.

Zhu B. T., Conney A. H. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives // *Carcinogenesis.* **1998.** Vol. 19. P. 1—27.

Zhu B. T., Liehr J. G. Inhibition of catechol O-methyltransferase-catalyzed O-methylation of 2- and 4-hydroxyestradiol by quercetin. Possible role in estradiol-induced tumorigenesis // *J. Biol. Chem.* **1996.** Vol. 271. P. 1357—1363.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Introduction	4
Глава 1. Гормоны и рак: общие понятия, история вопроса	5
1.1. Терминология онкогенеза, его клеточные и молекулярные особенности	5
1.2. Гормоны и подобные им соединения, место продукции, передача гормонального сигнала	12
1.3. История гормонального канцерогенеза	17
Глава 2. Современные концепции и механизмы гормонального канцерогенеза: эстрогены и неэстрогены	26
2.1. Теория «усиленной гормональной стимуляции»	26
2.2. Генотоксические эффекты эстрогенов и генотоксический вариант гормонального канцерогенеза	32
2.3. Неэстрогены	48
Глава 3. Ранний онтогенез и старение. Возрастные гормонально-метаболические нарушения как «conditional factors» канцерогенеза	55
3.1. Процесс развития и старения: клеточные и/или системные механизмы?	55
3.2. Пре- и перинатальные события и гормональный канцерогенез	56
3.3. Гормональный канцерогенез и старение	64
Глава 4. Этнические и генетические факторы гормонального канцерогенеза	74
4.1. Популяционно-этнические особенности, гормоны и рак	74
4.2. Генетическая предрасположенность к развитию гормонозависимых новообразований	79
Глава 5. Внешняя среда и гормональный канцерогенез	90
5.1. Физические факторы и химические канцерогены	90
5.2. Ксеино- и фитоэстрогены, особенности питания, малоподвижный образ жизни	92
5.3. Употребление алкоголя и курение	100
5.4. Гормоносодержащие лекарственные препараты	107
Глава 6. Гормональный канцерогенез и гормоночувствительность опухолевой ткани	116
6.1. Суперсемейство стероидных и родственных им рецепторов клеточного ядра	116
6.2. Мембранная пептидэргическая рецепция	129
6.3. Анализ и синтез	131
Глава 7. Частная онкоэндокринология и гормональный канцерогенез	134
7.1. Рак молочной железы	135
7.2. Рак эндометрия	139
7.3. Рак яичников	144
7.4. Рак предстательной железы	145
7.5. Рак толстой кишки	148

Глава 8. Профилактика гормонального канцерогенеза	151
8.1. Принципы и апробированные экспериментальные подходы	151
8.2. Реалии сегодняшнего дня	155
8.3. Возможные резервы и перспективы: роль типа гормонального канцерогенеза	160
Заключение	165
Conclusion	168
Литература	170

CONTENTS

Introduction	3
Chapter 1. Hormones and cancer: general issues, history of the problem	5
1.1. Terminology of oncogenesis, its cellular and molecular features	5
1.2. Hormones and hormone-like substances, sites of production, transduction of hormonal signal	12
1.3. History of hormonal carcinogenesis	17
Chapter 2. Modern concepts and mechanisms of hormonal carcinogenesis: estrogens and non-estrogens	26
2.1. Theory of «increased hormonal stimulation»	26
2.2. Genotoxic effects of estrogens and genotoxic type of hormonal carcinogenesis	32
2.3. Non-estrogens	48
Chapter 3. Early ontogenesis and aging. Age-associated hormonal-metabolic disturbances as a conditional factors of carcinogenesis	55
3.1. Development and aging: cellular or systemic mechanisms?	55
3.2. Pre- and perinatal events and hormonal carcinogenesis	56
3.3. Hormonal carcinogenesis and aging	64
Chapter 4. Ethnic and genetic factors of hormonal carcinogenesis	74
4.1. Populational-ethnic stigmata, hormones and cancer	74
4.2. Genetic susceptibility to the development of hormone-dependent tumors	79
Chapter 5. Environment and hormonal carcinogenesis	90
5.1. Physical factors and chemical carcinogens	90
5.2. Xeno- and phytoestrogens, nutrition and sedentary living	92
5.3. Alcohol and smoking	100
5.4. Hormone-containing preparations	107
Chapter 6. Hormonal carcinogenesis and hormonal sensitivity of tumor tissue	116
6.1. Superfamily of steroid and related nuclear receptors	116
6.2. Peptidergic signal transduction	129
6.3. Analysis and synthesis	131
Chapter 7. Hormone-associated tumors and hormonal carcinogenesis	134
7.1. Breast cancer	135
7.2. Endometrial cancer	139
7.3. Ovarian cancer	144
7.4. Prostate cancer	145
7.5. Large bowel cancer	148
Chapter 8. Prevention of hormonal carcinogenesis	151
8.1. Principles and tested experimental approaches	151
8.2. To-days reality	155
8.3. Possible reserves and perspectives: significance of hormonal carcinogenesis type	160
Conclusion	165
References	170

Научное издание

Лев Михайлович Берштейн

ГОРМОНАЛЬНЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Утверждено к печати

*Научно-исследовательским институтом онкологии
им. Н. Н. Петрова*

Редактор Е. И. Васьковская

Художник Л. А. Яценко

Технический редактор Е. Г. Коленова

Корректоры О. М. Бобылева, Н. И. Журавлева и Ф. Я. Петрова

Компьютерная верстка Е. М. Сальниковой

Лицензия № 020297 от 23 июня 1997 г. Сдано в набор 27.01.2000.

Подписано к печати 17.04.2000. Формат 60 × 90 1/16. Бумага офсетная.

Гарнитура таймс. Печать офсетная. Усл. печ. л. 12.5.

Уч.-изд. л. 14.6. Тираж 500 экз. Тип. зак. № 3039. С 75

Санкт-Петербургская издательская фирма «Наука» РАН

199034, Санкт-Петербург, Менделеевская лин., 1

Санкт-Петербургская типография «Наука» РАН

199034, Санкт-Петербург, 9 лин., 12